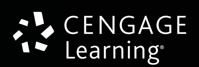
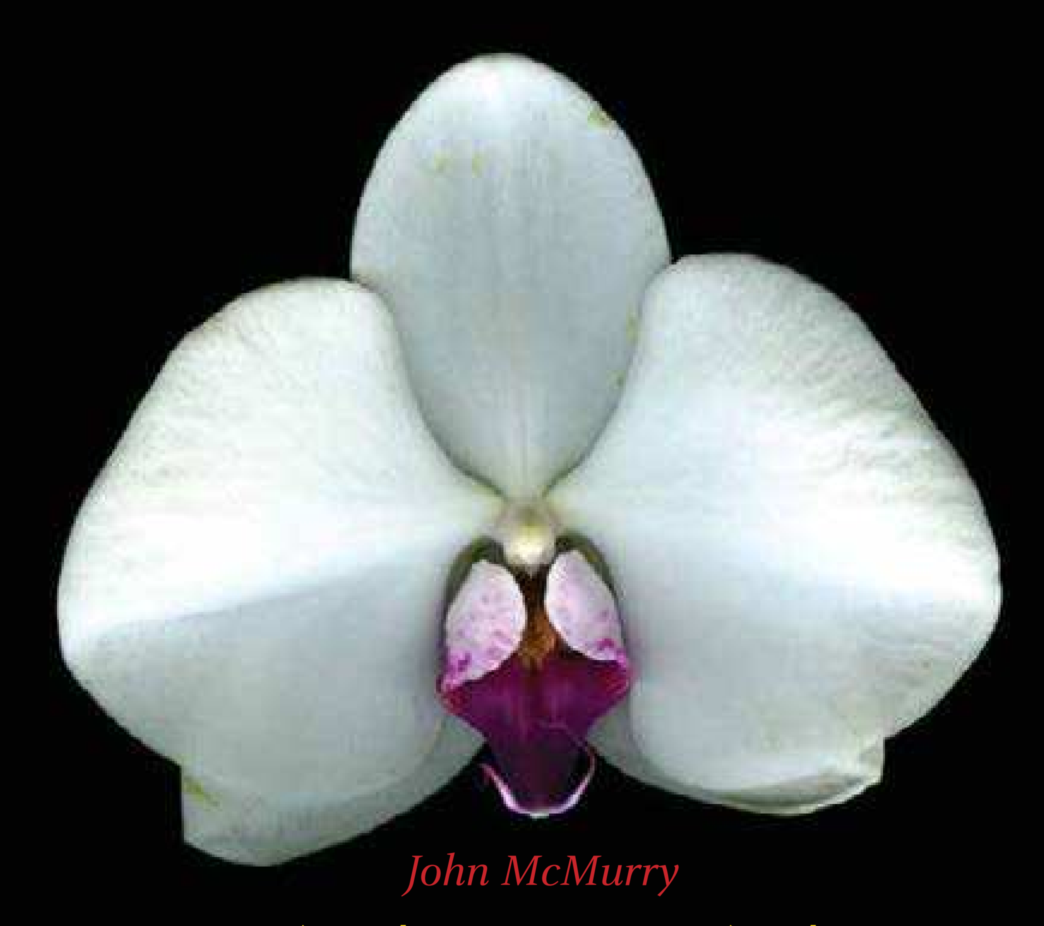




John McMurry

Química orgánica

octava edición

8a. edición

Química orgánica

8a. edición

Química orgánica

John McMurry
Cornell University

Traducción

María del Carmen Rodríguez Pedroza

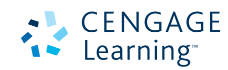
Revisión técnica

Dr. Gonzalo Trujillo Chávez
Profesor Titular
Departamento de Química Orgánica

M. en C. María Aurora Lanto Arriola
Profesora Titular
Departamento de Química Inorgánica

Escuela Nacional de Ciencias Biológicas
Instituto Politécnico Nacional

Australia • Brasil • Corea • España • Estados Unidos • Japón • México • Reino Unido • Singapur



Química orgánica, 8a. edición
John McMurry

Presidente de Cengage Learning Latinoamérica:
Fernando Valenzuela Migoya

Director Editorial, de Producción y de Plataformas Digitales para Latinoamérica:
Ricardo H. Rodríguez

Gerente de Procesos para Latinoamérica:
Claudia Islas Licona

Gerente de Manufactura para Latinoamérica:
Raúl D. Zendejas Espejel

Gerente Editorial de Contenidos en Español:
Pilar Hernández Santamarina

Coordinador de Manufactura:
Rafael Pérez González

Editores:
Sergio R. Cervantes González
Timoteo Eliosa García

Diseño de portada:
John Walker

Imagen de portada:
© Raul Touzon/Getty Images

Composición tipográfica:
Inés Mendoza Hernández

Impreso en México
1 2 3 4 5 6 7 15 14 13 12

Traducido del libro *Organic Chemistry, Eighth Edition*.
John McMurry
Publicado en inglés por Brooks/Cole, una compañía de Cengage Learning
© 2012
ISBN: 978-0-8400-5444-9

Datos para catalogación bibliográfica:
McMurry, John
Química orgánica. 8a. edición
ISBN: 978-607-481-853-6

Visite nuestro sitio en:
http://latinoamerica.cengage.com

Contenido breve

Contenido

3 Compuestos orgánicos: alcanos y su estereoquímica 74

4 Compuestos orgánicos: cicloalcanos y su estereoquímica 108

5 Estereoquímica en los centros tetraédricos 142

6 Perspectiva de las reacciones orgánicas 184

7 Alquenos: estructura y reactividad 222

8 Alquenos: reacciones y síntesis 262

Introducción a los compuestos carbonílicos 712

19 Aldehídos y cetonas: reacciones de adición nucleofílica 722

20 Ácidos carboxílicos y nitrilos 778

Prefacio

Me encanta escribir y adoro explicar la química orgánica. Este libro está ahora en su octava edición, pero sigo repasando cada palabra y cada explicación, actualizando cientos de pequeños detalles y tratando de mejorar todo. Mi objetivo general ha sido siempre retener y refinar las características que hicieron tan exitosas las ediciones anteriores, y adicionar nuevas.

CAMBIOS Y ADICIONES PARA ESTA OCTAVA EDICIÓN

- Los problemas de final de capítulo ahora están agrupados por tema para que los estudiantes se enfoquen en casos específicos.
- Las referencias de figuras y las referencias cruzadas están identificadas por color para enlazar mejor el texto con las ilustraciones inmediatas y el material previo.
- Se ha agregado un gran número de problemas al final de los capítulos, haciendo énfasis particular en temas relacionados con la biología.
- La cobertura de la estereoquímica y centros tetraédricos se movieron hacia adelante, al capítulo 5.

Los cambios específicos en cada capítulo incluyen:

- *Capítulo 2*, *Enlaces covalentes polares*: *ácidos y bases*. Al final del capítulo, se ha añadido una nueva sección *"Una mirada más profunda"* a los anestésicos dentales derivados de la cocaína.
- *Capítulo 5*, *Estereoquímica en los centros tetraédricos*. Este tema crucial, tan importante para comprender la química biológica, se movió de su posición anterior en el capítulo 9 para darle una mayor importancia.
- *Capítulo 6*, *Perspectiva de las reacciones orgánicas*. Se han actualizado todos los datos de enlace-disociación y mejorado el análisis de los cambios en reacciones multipasos.
- *Capítulo 7*, *Alquenos: estructura y reactividad*. Al final del capítulo, se ha añadido una nueva sección *"Una mirada más profunda"* que se ocupa de la bioprospección y la búsqueda de productos naturales biológicamente activos.
- *Capítulo 8*, *Alquenos*: *reacciones y síntesis*. Se han añadido dos nuevas secciones, 8.12 y 8.13, que tratan la estereoquímica de las reacciones de adición para alquenos quirales y aquirales.
- *Capítulo 10*, *Organohalogenuros*. Se ha añadido a la sección 10.5 un análisis de la síntesis de fluoruros de alquilo a partir de alcoholes, para reflejar el aumento en la importancia de los compuestos fluorinados en la química farmacéutica. También, a la sección 10.7 se añadió la cobertura de la reacción Suzuki-Miyaura de acoplamiento para la catalización del paladio.
- *Capitulo 12*, *Determinación de la estructura*: *espectrometría de masas y espectroscopía de infrarrojo*. Se ha agregado una nueva sección al final del capítulo *"Una mirada más profunda"* que trata la cristalografía de rayos X.
- *Capítulo 13*, *Determinación estructural: espectroscopía de resonancia magnética*. La integración del espectro NMR es presentada en un formato digital en lugar del obsoleto formato de escalera.

- *Capítulo 16, Química del benceno: sustitución electrofílica aromática*. Se ha añadido a la sección 16.2 la cobertura de la fluorinación aromática para mostrar el aumento de su importancia en compuestos de la química farmacéutica.
- *Capítulo 17, Alcoholes y fenoles*. Se cambió el método tradicional para la oxidación de alcoholes por el uso del periodinano de Dess-Martin para reflejar las prácticas actuales de laboratorio.
- *Capítulo 18, Éteres y epóxidos: tioles y sulfuros*. Se ha ampliado la cobertura del re-arreglo de Claisen y se añadió un ejemplo biológico a la reacción en la sección 18.4. También a la sección 18.6 se agregaron epóxidos de apertura de nucleófilos amina.
- *Capítulo 19, Aldehídos y cetonas: reacciones de adición nucleofílica*. Se eliminó la oxidación de Tollen y se actualizó el mecanismo de reacción de Wittig.
- *Capítulo 22, Reacciones de sustitución alfa en el grupo carbonilo*. Se agregó una nueva sección al final del capítulo, *"Una mirada más profunda"*, que trata de los barbitúricos.
- *Capítulo 25, Biomoléculas: carbohidratos*. Se ha modificado la sección 25.11 sobre hidratos de carbono de la superficie celular, para centrarse en los virus de influenza como la gripe aviar y la gripe porcina.
- *Capítulo 28, Biomoléculas: ácidos nucleicos*. El material del capítulo se ha actualizado ampliamente.
- *Capítulo 29, La química orgánica de las rutas metabólicas*. Se agregó una nueva sección al final del capítulo, *"Una mirada más profunda"*, que trata de las estatinas.
- *Capítulo 31, Polímeros sintéticos*. Se ha agregado una nueva sección 31.5 sobre polimerización de la metátesis de olefinas.

CARACTERÍSTICAS

- La sección "¿Por qué este capítulo?" es un pequeño párrafo que aparece al final de la introducción a cada capítulo y explica al estudiante por qué es importante la cobertura de este material.
- Se resaltan las ideas clave. Incluyen temas pivote para el desarrollo de estudiantes de química orgánica, tales como Propuesta de un mecanismo de reacción y las Reglas de resonancia. Estas ideas clave están adicionalmente reforzadas en los problemas al final del capítulo marcadas con un icono ▲.

- Los ejercicios pueden asignarse en la OWL para Química orgánica, una herramienta de asesoría en línea en la que los estudiantes pueden practicar y poner a prueba sus conocimientos.
- Cada ejemplo incluye una estrategia y una solución detallada, seguido de problemas para que los estudiantes los resuelvan por su cuenta. Este libro tiene más de 1800 ejemplos en el texto y al final de los capítulos.
- Un capítulo de panorama general, *Introducción a los compuestos carbonílicos*, enseguida del capítulo 18, destaca la idea de que estudiar química orgánica requiere resumir y anticipar.
- Los problemas de Visualización de la química que dan inicio a los problemas al final de cada capítulo ofrecen a los estudiantes la oportunidad de ver a la química de una manera diferente al visualizar las moléculas en lugar de simplemente interpretar fórmulas estructurales.

- Ensayos de aplicación denominados *"Una mirada más profunda"* complementa el texto y destaca las aplicaciones de la química. Éstos incluyen "¿De dónde provienen los fármacos?" en el capítulo 6 y "Mecánica molecular" en el capítulo 4.
- Resúmenes y listas de palabras clave ayudan a los estudiantes a delinear los conceptos claves del capítulo.
- Resúmenes de reacciones al final de los capítulos pertinentes reúnen las reacciones clave del capítulo en una lista completa.

Auxiliares para estudiantes y profesores

UN PAQUETE COMPLETO DE AUXILIARES

Study Guide y Solutions Manual de Susan McMurry, proporcionan las respuestas y explicaciones claras, paso a paso, a todos los ejercicios de final de capítulo. ISBN: 0-8400-5445-9

Companion Website contiene herramientas de estudio que incluyen un glosario y flashcards. Se puede ingresar a este sitio desde **www.cengagebrain.com**.

OWL para Química orgánica
OWL con e-book por 24 meses, acceso instantáneo ISBN 13: 978-0-495-91561-4
OWL con e-book por 6 meses, acceso instantáneo ISBN 13: 978-1-111-67700-8

Desarrollado por Steve Hixson y Peter Lillya de la University of Massachusetts en Amherst y William Vining de la State University of New York en Oneonta y con preguntas al final de capítulo por David W. Brown, de la Florida Gulf Coast University. OWL (Online Web Learning) ofrece en línea más contenido asignable y graduable (incluyendo preguntas específicas de fin de capítulo para este libro) y más confiabilidad y flexibilidad que cualquier otro sistema. OWL es una poderosa herramienta administradora de cursos que permite al profesor controlar las fechas de acceso, número de intentos y si los estudiantes vieron las respuestas o recibieron retroalimentación sobre cómo resolver problemas. También incluye Cengage YouBook, un eBook basado en Flash que es interactivo y adaptable. Con Cengage YouBook, los profesores rápidamente pueden reordenar secciones y capítulos enteros u ocultar cualquier contenido que no deseen enseñar, para crear un eBook que coincida completamente con su plan de estudios. Los profesores pueden además adaptar el Cengage YouBook publicando ligas a otras páginas de internet. Esto también incluye figuras animadas, videoclips, resaltado, notas y más.

Desarrollado por profesores de química para enseñar química, OWL es el único sistema diseñado específicamente para soportar **mastery learning**, donde los estudiantes trabajan tanto como lo requieran para dominar cada concepto y habilidad. OWL está listo para ayudar a cientos de estudiantes a dominar la química por medio de un amplio rango y tipo de tareas, incluyendo tutoriales y preguntas de tarea generadas algorítmicamente que proporcionan al instante, retroalimentación a preguntas específicas.

OWL es mejorado continuamente con herramientas en línea para dirigirse a los variados estilos de aprendizaje de los estudiantes de la actualidad, como por ejemplo:

- **QuickPrep** son cursos de repaso que ayudan a los estudiantes a aprender habilidades esenciales para que triunfen en Química general y orgánica
- **Jmol** es un programa de visualización molecular para rotar moléculas y medir las distancias y ángulos de enlace

En resumen, cuando usted se convierte en un usuario OWL, puede esperar un servicio que lo llevará más allá de lo ordinario. Para saber más o ver una demostración, por favor contacte a su representante Cengage Learning o visite **www.cengage.com/owl**.

CengageBrain.com App. Los estudiantes pueden preparar su clase en cualquier momento y en cualquier lugar utilizando la aplicación CengageBrain.com desarrollada específicamente para el iPhone® y el iPod touch®, que les permite acceder a material gratuito de estudio como preguntas específicas del libro, flashcards, materiales de Cengage Learning relacionados y más, de tal manera que puedan estudiar de la forma que deseen, cuando quieran y sobre la marcha. Para saber más de acerca de esta aplicación complementaria, visite www.cengagebrain.com.

Visite CengageBrain.com. Para ingresar a estos materiales adicionales al curso, por favor visite www.cengagebrain.com. En la página principal del sitio, busque para el ISBN (de la obra en inglés que aparece en la página legal del libro), utilizando el recuadro de búsqueda en la parte superior de la página. Esto le llevará a la página de producto en donde puede hallar estos recursos. (Los profesores pueden registrarse en login.cengage.com.)

***Pushing electrons: A Guide for Students of Organic Chemistry*, third edition**, por Daniel P. Weeks. Es un cuaderno de trabajo diseñado para ayudar a los estudiantes a aprender técnicas de empuje electrónico, este esquema programado enfatiza la repetición y la participación activa. ISBN: 0-03-020693-6

Spartan Model Electronic Modeling Kit. Este conjunto de constructores fáciles de usar, permite la construcción y manipulación de moléculas de cualquier tamaño y complejidad en dimensiones, desde un átomo de hidrógeno hasta una cadena de ADN y cualquier otra. Este kit incluye el software Spartan Model en un CD-ROM y una amplia base de datos molecular, lentes para imágenes en tres dimensiones y un tutorial y guía que incluyen una riqueza de actividades para ayudarle a obtener el máximo de su curso. ISBN: 1-111-67490-6

Paquete CD/DVD Power Lecture Instructor, ExamView® y Test Bank. Esta plataforma múltiple de lectura se apoya en un CD-ROM para los profesores que contiene transparencias de lectura en PowerPoint, bancos de imágenes, preguntas JoinIN (clicker), banco de exámenes y un banco de exámenes computarizado ExamView. Las transparencias en PowerPoint se caracterizan por contener arte y contenido actualizados, así como también problemas resueltos para ayudar a ilustrar la aplicación de los conceptos. ExamView y TestBank se caracterizan ahora por contener una mayor variedad de preguntas y rango de dificultad. ISBN: 0-8400-5451-3

Understanding the Principles of Organic Chemistry: A Laboratory Course, por Pedersen y Myers. Clases probadas por miles de estudiantes utilizando equipos sencillos e ideas químicas ecológicas, este manual de laboratorio incluye experimentos que introducen los métodos sintéticos tradicionales así como también los desarrollados recientemente. Ofrece experimentos actualizados y nuevos que no encontrará en otros manuales, este innovador libro se enfoca en la seguridad, dando a los estudiantes prácticas en las técnicas básicas utilizadas en el laboratorio de química orgánica e incluye experimentos de microescala elaborados a partir de literatura reciente. ISBN: 1-111-42816-6.

RECONOCIMIENTOS

Agradezco a todas las personas que han ayudado a darle forma a este libro y a su mensaje. En Cengage incluyen: Lisa Lockwood, editora ejecutiva; Sandra Kiselica, redactora mayor del desarrollo; Elizabeth Woods, editora asociada; Teresa Trego, gerente de proyecto, Lisa Weber y Stephanie Van Camp, editoras de medios; y Barb Bartoszek, gerente de mercadotecnia.

Antes que todo, agradezco a mi esposa Susan, quien una vez más leyó y mejoró el manuscrito completo y ha apoyado este proyecto a lo largo de las ocho ediciones. No sé qué haría sin ella.

Estoy muy agradecido con los colegas que revisaron el manuscrito para este libro y participaron en el estudio acerca de esta propuesta. Incluyen:

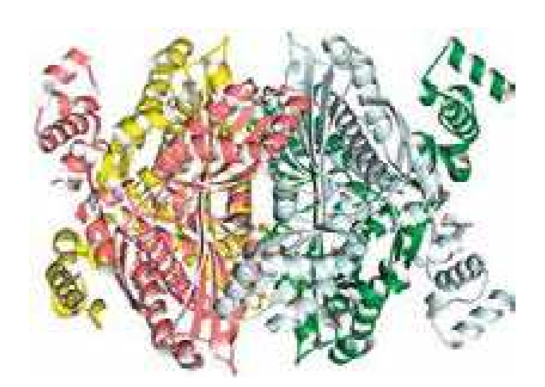
Revisores de la octava edición

Andrew Bolig, San Francisco State University
Indraneel Ghosh, University of Arizona
Stephen Godleski, State University of New York, Brockport
Gordon Gribble, Dartmouth College
Matthew E. Hart, Grand Valley State University
Darren Johnson, University of Oregon
Ernest G. Nolen, Colgate University
Douglas C. Smith, California State University, San Bernardino
Gary Sulikowski, Vanderbilt University
Richard Weiss, Georgetown University
Yan Zhao, Iowa State University

Revisores de la séptima edición

Arthur W. Bull, Oakland University
Robert Coleman, Ohio State University
Nicholas Drapela, Oregon State University
Christopher Hadad, Ohio State University
Eric J. Kantorowski, California Polytechnic State University
James J. Kiddle, Western Michigan University
Joseph B. Lambert, Northwestern University
Dominic McGrath, University of Arizona
Thomas A. Newton, University of Southern Maine
Michael Rathke, Michigan State University
Laren M. Tolbert, Georgia Institute of Technology

1



La enzima HMG-CoA reductasa, mostrada aquí como un modelo de listones, cataliza un paso crucial en la síntesis de colesterol del cuerpo. Comprender cómo funciona esta enzima nos lleva al desarrollo de medicamentos que salvan millones de vidas.

Estructura y enlaces

¿Qué es la química orgánica y por qué debería estudiarla? Las respuestas a estas preguntas se encuentran en todas partes, porque todo organismo vivo está constituido por sustancias orgánicas; las proteínas que forman el cabello, la piel y los músculos; el ADN que controla la herencia genética; los alimentos que nutren y las medicinas que curan son sustancias orgánicas; cualquier persona con cierta curiosidad por la vida y los seres vivos y que desee formar parte de varios desarrollos notables que ocurren en este instante en medicina y en ciencias biológicas, debe comprender primero lo que es la química orgánica; por ejemplo, mire las siguientes representaciones, las cuales muestran las estructuras químicas de algunas moléculas cuyos nombres podrían ser familiares para usted. A pesar de que las representaciones puedan parecer ininteligibles en este punto, no hay por qué preocuparse, ya que en poco tiempo tendrán perfecto sentido y estará usted dibujando estructuras similares para cualquier sustancia en la que esté interesado.

Rofecoxib (Vioxx)

Atorvastatina (Lipitor)

Oxicodona (OxyContin)

Colesterol

Bencilpenicilina

OWL Ingrese a OWL para Química orgánica en **www.cengage.com/owl** para ver tutoriales y simulaciones, desarrollar habilidades para resolver problemas y una completa asignación de tareas en línea por parte de su profesor.

Los fundamentos de la química orgánica datan de mediados de 1700, cuando evolucionó del arte de la alquimia hasta convertirse en una ciencia moderna. En aquella época se sabía poco acerca de la química y el comportamiento de las sustancias "orgánicas" aisladas a partir de plantas y animales parecía diferente de las sustancias "inorgánicas" encontradas en los minerales. Los compuestos orgánicos tenían generalmente un punto de fusión bajo y eran más difíciles de aislar, purificar y trabajar que los compuestos inorgánicos con un punto de fusión alto.

Para muchos químicos de aquella época, la única explicación en la diferencia del comportamiento entre los compuestos orgánicos e inorgánicos era que los orgánicos debían contener una "fuerza vital" peculiar como resultado de su origen de fuentes vivas. Una consecuencia de esta fuerza vital en la que creían los químicos, era que los compuestos orgánicos no se podían preparar ni manipular en el laboratorio como podía hacerse con los compuestos inorgánicos; sin embargo, en 1816 esta teoría vitalista recibió un fuerte impacto cuando Michel Chevreul encontró que el jabón preparado por la reacción de un álcali con grasa animal podía separarse en varios compuestos orgánicos puros, a los que llamó *ácidos grasos*. Por primera vez, una sustancia orgánica (grasa), se convirtió en otras (ácidos grasos más glicerina), sin la intervención de una fuerza vital externa.

$$\text{Grasa animal} \xrightarrow[H_2O]{NaOH} \text{Jabón} + \text{Glicerina}$$

$$\text{Jabón} \xrightarrow{H_3O^+} \text{“Ácidos grasos”}$$

En 1828, poco más de una década después, la teoría vitalista volvió a quedar en tela de juicio cuando Friedrich Wöhler descubrió que es posible convertir la sal "inorgánica" cianato de amonio en la sustancia "orgánica" urea, que se había encontrado previamente en la orina humana.

$$NH_4^+ \; ^-OCN \xrightarrow{\text{Calor}} H_2N{-}C(=O){-}NH_2$$

Cianato de amonio **Urea**

A mediados de 1800, el peso de la evidencia era a todas luces contrario a la teoría vitalista y dejó claro que no existía una diferencia fundamental entre los compuestos orgánicos y los inorgánicos. Los mismos principios fundamentales explican el comportamiento de todas las sustancias, sin importar su origen o complejidad. La única característica distinguible de las sustancias químicas orgánicas es que todas contienen el elemento carbono.

Entonces, la **química orgánica** es el estudio de los compuestos de carbono, ¿pero por qué es especial el carbono?, ¿por qué, de los más de 50 millones de compuestos químicos actualmente conocidos, la mayor parte de ellos contienen carbono? Las respuestas a estas preguntas provienen a partir de la estructura electrónica del carbono y su posición consecuente en la tabla periódica **(figura 1.1)**. Como elemento del grupo 4A, el carbono puede compartir cuatro electrones de valencia y formar cuatro enlacen covalentes fuertes; además, los átomos de carbono pueden unirse entre ellos y formar cadenas largas y anillos. El carbono, a diferencia de todos los demás elementos, puede formar una inmensa diversidad de compuestos, desde los simples hasta los asombrosamente complejos, desde el metano, con un átomo de carbono, hasta el ADN, que contiene más de *100 millones* de carbonos.

Figura 1.1 Posición del **carbono** en la tabla periódica; otros elementos que se encuentran comúnmente en los compuestos orgánicos se muestran en los colores que típicamente se utilizan para representarlos.

Grupo 1A	2A											3A	4A	5A	6A	7A	8A
H																	He
Li	Be											B	**C**	**N**	**O**	**F**	Ne
Na	Mg											Al	Si	**P**	**S**	**Cl**	Ar
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	**Br**	Kr
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	**I**	Xe
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
Fr	Ra	Ac															

Por supuesto que no todos los compuestos del carbono se derivan de los organismos vivos y los químicos a lo largo de los años han desarrollado habilidades realmente complicadas para diseñar y sintetizar nuevos compuestos orgánicos. Medicamentos, tintes, polímeros, aditivos alimenticios, pesticidas y una gran cantidad de sustancias se preparan ahora en el laboratorio y la química orgánica se encuentra en la vida de todos y su estudio es una empresa fascinante.

¿Por qué este capítulo? Facilitaremos el estudio de la química orgánica al repasar primero algunas ideas acerca de los átomos, los enlaces y la geometría molecular que puede recordar de un curso de química general. La mayor parte del material de este capítulo y el siguiente seguramente le será familiar; sin embargo, es una buena idea asegurarse de que lo ha comprendido antes de seguir adelante.

1.1 Estructura atómica: el núcleo

Como probablemente ya lo sabe, un átomo está constituido por un *núcleo* denso con carga positiva que se encuentra rodeado por *electrones* con carga negativa relativamente lejanos **(figura 1.2)**. El núcleo está constituido por partículas subatómicas llamadas *neutrones*, las cuales son eléctricamente neutras, y por *protones*, que tienen carga positiva. Debido a que un átomo es completamente neutro, el número de protones positivos en el núcleo y el número de electrones negativos que rodean el núcleo es el mismo.

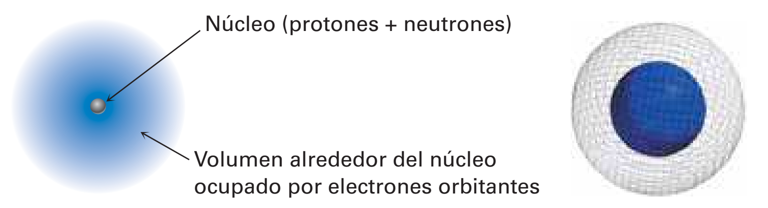


Figura 1.2 Una vista esquemática de un átomo. El núcleo denso y con carga positiva contiene la mayor parte de la masa del átomo y está rodeado por electrones con carga negativa. La vista tridimensional a la derecha muestra las superficies calculadas de la densidad del electrón, la cual aumenta uniformemente hacia el núcleo y es 40 veces más grande en la superficie lisa de color azul que en la superficie cuadriculada de color gris.

Aunque es extremadamente pequeño, alrededor de 10^{-14} a 10^{-15} metros (m) de diámetro, sin embargo, el núcleo contiene esencialmente la masa del átomo. Los electrones tienen una masa despreciable y circulan en torno al núcleo, a una distancia aproximada de 10^{-10} m. Por tanto, el diámetro de un átomo normal es de alrededor de 2×10^{-10} m, o 200 *picómetros* (pm), donde 1 pm $= 10^{-12}$ m. Para dar una idea de

lo diminuto que es, una línea de lápiz delgada es casi del ancho de 3 millones de átomos de carbono. Varios químicos orgánicos y bioquímicos, particularmente en Estados Unidos, siguen utilizando la unidad *ángstrom* (Å), para expresar distancias atómicas, donde 1 Å = 100 pm = 10^{-10} m, pero utilizaremos en este libro del SI (Sistema Internacional), el picómetro.

Un átomo específico se describe por su número atómico (*Z*), que indica la cantidad de protones en el núcleo del átomo y el número de masa (*A*), el cual da la cantidad total de protones más los neutrones en el núcleo. Todos los átomos de un elemento dado tienen el mismo número atómico: 1 para el hidrógeno, 6 para el carbono, 15 para el fósforo y así sucesivamente, pero pueden tener diferentes números de masa, dependiendo de la cantidad de neutrones que contengan; los átomos con el mismo número atómico pero diferentes números de masa se llaman **isótopos**.

La masa ponderada promedio en unidades de masa atómica (uma) de los isótopos de un elemento en estado natural se conoce como masa atómica (o peso *atómico*): 1.008 uma para el hidrógeno, 12.011 uma para el carbono, 30.974 uma para el fósforo y así sucesivamente. Las masas atómicas de los elementos se muestran en la tabla periódica al inicio de este libro.

1.2 Estructura atómica: orbitales

¿Cómo están distribuidos los electrones en un átomo? Recordará de su curso de química general, de acuerdo con el modelo mecánico cuántico, que el comportamiento de un electrón específico de un átomo puede describirse por una expresión matemática llamada *ecuación de onda*, el mismo tipo de expresión utilizado para describir el movimiento de las ondas en un fluido. La resolución de la ecuación de onda se llama *función de onda*, u **orbital**, y se representa con la letra griega psi (ψ).

Al graficar el cuadrado de la función de onda, ψ^2, en el espacio tridimensional, un orbital describe el volumen del espacio alrededor del núcleo donde es más probable encontrar el electrón. Piense en el orbital como una fotografía del átomo tomada con baja velocidad de obturador: el orbital debería aparecer como una nube borrosa indicando la región del espacio alrededor del núcleo donde ha estado el electrón; esta nube del electrón no tiene una frontera definida, pero para fines prácticos podemos establecer los límites diciendo que un orbital representa el espacio en que está un electrón la mayor parte (90 a 95 por ciento), de su tiempo.

¿Qué formas tienen los orbitales? Existen cuatro diferentes tipos de orbitales, que se indican por *s, p, d* y *f,* cada uno con una forma diferente; de los cuatro nos interesan principalmente los orbitales *s* y *p*, porque son los más importantes en química orgánica y química biológica. Los orbitales *s* son esféricos, con el núcleo en su centro; los orbitales *p* parecen una mancuerna; y cuatro de los cinco orbitales *d* tienen forma de trébol de cuatro hojas, tal como se muestra en la **figura 1.3**; el quinto orbital *d* posee el aspecto de una mancuerna alargada con una rosca en torno a su centro.

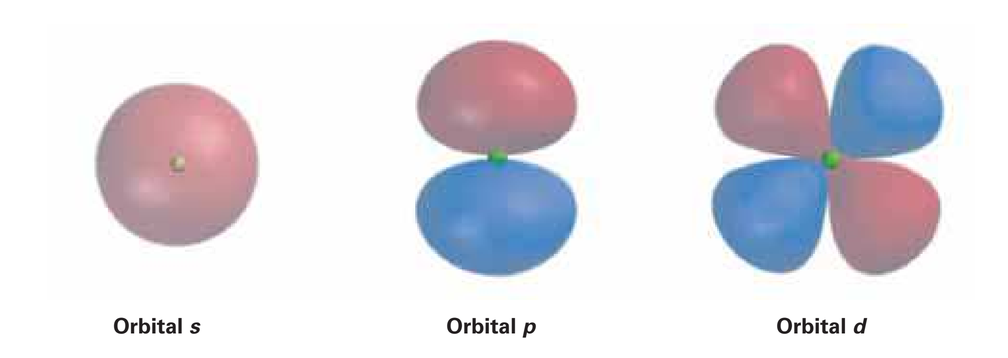


Figura 1.3 Representaciones de los orbitales *s*, *p* y *d*. Los orbitales *s* son esféricos, los orbitales *p* tienen forma de mancuerna y cuatro de los cinco orbitales *d* parecen un trébol de cuatro hojas; también se dibujan por comodidad los **diferentes tipos de lóbulos** de orbitales *p* como lágrimas, pero su verdadera forma es más como la perilla de una puerta, como se indica.

Los orbitales en un átomo están organizados dentro de diferentes **capas de electrones** colocadas alrededor del núcleo y sucesivamente de mayor tamaño y energía. Diferentes capas contienen números y tipos diferentes de orbitales y cada orbital dentro de una capa puede ser ocupado por dos electrones. La primera capa contiene un único orbital *s* que se indica como 1*s*, y también contiene únicamente dos electrones; la segunda capa contiene un orbital 2*s* y tres orbitales 2*p*, manteniendo así un total de 8 electrones. La tercera capa contiene un orbital 3*s*, tres orbitales 3*p* y cinco orbitales 3*d*, para una capacidad total de 18 electrones. En la **figura 1.4** se muestran estos agrupamientos de orbitales y sus niveles de energía.

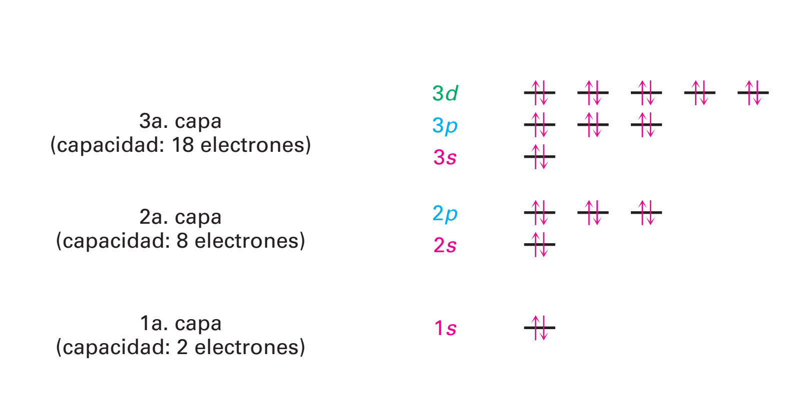


Figura 1.4 Los niveles de energía de los electrones en un átomo. La primera capa contiene un máximo de dos electrones en un orbital **1*s***; la segunda capa contiene un máximo de ocho electrones en un orbital **2*s*** y tres **2*p***; la tercera capa contiene un máximo de 18 electrones en un orbital **3*s***, tres **3*p*** y cinco **3*d***; y así sucesivamente. Los dos electrones en cada orbital se representan por medio de flechas: una ascendente y otra descendente ↑↓. Aunque no se muestra, el nivel de energía del orbital 4*s* cae entre el del 3*p* y el del 3*d*.

Los tres diferentes orbitales *p* dentro de una capa dada están orientados en el espacio a lo largo de direcciones mutuamente perpendiculares, representadas por p_x, p_y y p_z. Tal como se muestra en la **figura 1.5**, los dos lóbulos de cada orbital *p* están separados por una región de densidad electrónica cero llamada **nodo**. Además, las dos regiones del orbital separadas por el nodo tienen diferentes signos algebraicos, + y −, en la función de onda, representados por diferentes colores en la figura 1.5. Como se verá en la **sección 1.11**, los signos algebraicos de los diferentes lóbulos de los orbitales tienen importantes consecuencias con respecto al enlace químico y la reactividad química.

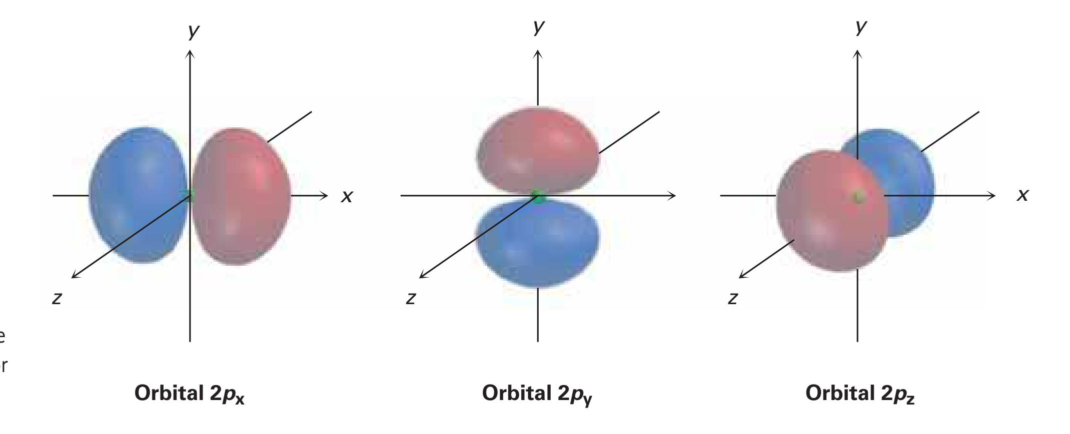


Figura 1.5 Formas de los orbitales 2*p*. Cada uno de los tres orbitales mutuamente perpendiculares con forma de mancuerna tiene **dos lóbulos** separados por un nodo; los dos lóbulos tienen diferentes signos algebraicos en la función de onda correspondiente, como se indica por los diferentes colores.

1.3 Estructura atómica: configuraciones electrónicas

El arreglo de electrones con mínima energía, o **configuración electrónica de estado fundamental (o basal)** de un átomo, es una lista de los orbitales ocupados por sus electrones, por lo que podemos predecir este arreglo siguiendo tres reglas.

REGLA 1
Los orbitales de energía más baja se llenan primero de acuerdo al orden $1s \rightarrow 2s \rightarrow 2p \rightarrow 3s \rightarrow 3p \rightarrow 4s \rightarrow 3d$; expresión conocida como el principio de aufbau. Nótese que el orbital $4s$ se encuentra entre los orbitales $3p$ y $3d$ en cuanto a la energía.

REGLA 2
Los electrones se comportan como si giraran en torno a un eje, casi de la misma forma en que gira la Tierra. Este giro (espín) puede tener dos orientaciones, indicados como arriba (↑) y abajo (↓); sólo dos electrones pueden ocupar un orbital y deben tener un espín opuesto. A esta afirmación se le llama principio de exclusión de Pauli.

REGLA 3
Si están disponibles dos o más orbitales de igual energía, un electrón ocupa cada uno con espines paralelos hasta que todos los orbitales estén medio llenos; y sólo entonces un segundo electrón con espín opuesto puede ocupar cualquiera de los orbitales. A esta expresión se le conoce como regla de Hund.

La tabla 1.1 muestra algunos ejemplos de la forma en que se aplican estas reglas; por ejemplo, el hidrógeno tiene sólo un electrón, que debe ocupar el orbital con el nivel de energía más bajo, por tanto, la configuración de estado fundamental del hidrógeno es $1s$. El carbono posee seis electrones y la configuración de su estado fundamental es $1s^2\ 2s^2\ 2p_x^1\ 2p_y^1$, y así sucesivamente. Observe que se usa un superíndice para representar el número de electrones en un orbital determinado.

Tabla 1.1 Configuraciones electrónicas de estado fundamental de algunos elementos

Elemento	Número atómico	Configuración	Elemento	Número atómico	Configuración
Hidrógeno	1	$1s$ ↑	Fósforo	15	$3p$ ↑ ↑ ↑
					$3s$ ↑↓
Carbono	6	$2p$ ↑ ↑ —			$2p$ ↑↓ ↑↓ ↑↓
		$2s$ ↑↓			$2s$ ↑↓
		$1s$ ↑↓			$1s$ ↑↓

Problema 1.1
Describa la configuración electrónica de estado fundamental de cada uno de los siguientes elementos:
(a) Oxígeno **(b)** Nitrógeno **(c)** Azufre

Problema 1.2
¿Cuántos electrones tiene cada uno de los siguientes elementos en su capa más externa?
(a) Magnesio **(b)** Cobalto **(c)** Selenio

1.4 Desarrollo de la teoría del enlace químico

A mediados de 1800, la nueva ciencia química se desarrolló rápidamente y los químicos comenzaron a probar las fuerzas que mantienen juntos a los compuestos. En 1858, August Kekulé y Archibald Couper propusieron en forma independiente que, en todos estos compuestos, el carbono es *tetravalente*; es decir, siempre tiene cuatro enlaces cuando se une a otros elementos para formar compuestos estables; además, Kekulé dijo que los átomos de carbono pueden unirse entre sí para formar *cadenas* de átomos. En 1865, Kekulé proveyó otro avance importante cuando sugirió que las cadenas de carbono pueden doblarse sobre sí mismas para formar *anillos* de átomos.

Aunque Kekulé y Couper estaban en lo cierto al describir la naturaleza tetravalente del carbono, la química se seguía viendo de una manera bidimensional hasta 1874. En este año, Jacobus van't Hoff y Joseph Le Bel añadieron una tercera dimensión a nuestras ideas acerca de los compuestos orgánicos cuando propusieron que los cuatro enlaces del carbono no están orientados al azar, sino que tienen direcciones espaciales específicas. Van't Hoff fue aún más lejos y sugirió que los cuatro átomos a los que está unido el carbono se sitúan en los vértices de un tetraedro regular, con el carbono en el centro.

En la **figura 1.6** se muestra una representación de un átomo de carbono tetraédrico, nótese las convenciones utilizadas para mostrar la tridimensionalidad: las líneas continuas representan enlaces en el plano de la página, la línea gruesa en forma de cuña representa un enlace que sale de la página hacia el espectador y la línea discontinua representa un enlace que sale hacia atrás de la página, alejándose del espectador; estas son las representaciones que se utilizarán en el texto.

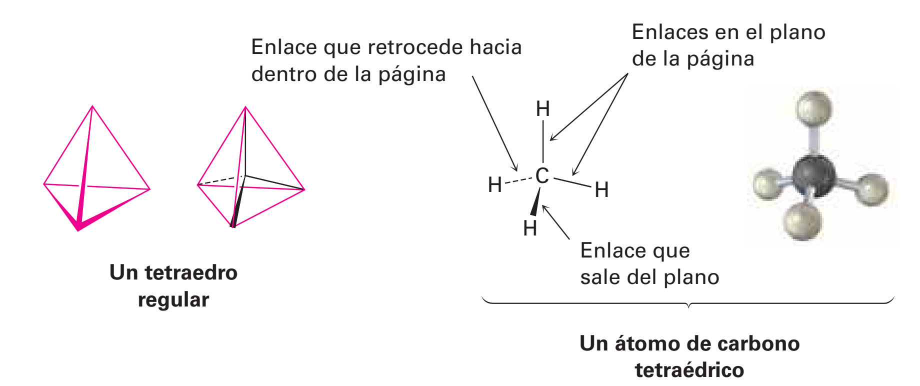


Figura 1.6 Representación del átomo de carbono tetraédrico. Las líneas continuas están en el plano del papel, la línea gruesa en forma de cuña sale del plano de la página y la línea discontinua va hacia atrás del plano de la página.

¿Por qué se unen los átomos y cómo se pueden describir los enlaces electrónicamente? La pregunta de *por qué* es relativamente sencilla de responder; los átomos se unen porque los compuestos resultantes tienen menos energía y, por tanto, son más estables que los átomos separados. La energía (por lo general en forma de calor), siempre fluye fuera del sistema químico cuando se forma un enlace químico y por el contrario, debe agregarse energía al sistema para romper un enlace químico. La generación de enlaces siempre libera energía y el rompimiento de enlaces siempre absorbe energía. La pregunta de *cómo* es más difícil de responder, y para contestarla necesitamos conocer más acerca de las propiedades electrónicas de los átomos.

Sabemos por medio de la observación que ocho electrones (un *octeto* de electrones), en la capa más externa de un átomo, o **capa de valencia**, imparte una estabilidad especial a los elementos de los gases nobles en el grupo 8A de la tabla periódica: Ne (2 + *8*); Ar(2 + 8 + *8*); Kr(2 + 8 + 18 + *8*). También sabemos que la química de los elementos de los grupos principales está regida por su tendencia a adquirir la configuración electrónica del gas noble más cercano; por ejemplo, los metales alcalinos en el

grupo 1A, adquieren una configuración de gas noble perdiendo el electrón único *s* de su capa de valencia para formar un catión, mientras que los halógenos en el grupo 7A adoptan una configuración de gas noble ganando un electrón *p* para llenar su capa de valencia, formando así un anión, por lo que los iones resultantes se mantienen unidos en compuestos como $Na^+ Cl^-$ por una atracción electrostática llamada *enlace iónico.*

¿Pero cómo forman enlaces los elementos más cercanos a la parte media de la tabla periódica? Veamos como ejemplo al metano, CH_4, el principal componente del gas natural. El enlace en el metano no es iónico, porque el carbono ($1s^2\,2s^2\,2p^2$) requeriría de mucha energía para ganar o perder cuatro electrones y adquirir una configuración de gas noble; de esta manera, el carbono se une con otros átomos, no ganando o perdiendo electrones, sino compartiéndolos. A tal unión con electrones compartidos se le llama **enlace covalente**, propuesto por primera vez por G. N. Lewis en 1916. El conjunto neutro de átomos unidos por enlaces covalentes se denomina **molécula**.

Una manera sencilla de indicar los enlaces covalentes en moléculas es utilizando lo que se conoce como *estructuras de Lewis*, o **estructuras de electrón-punto**, en las cuales los electrones de valencia de un átomo están representados con puntos. Por tanto, el hidrógeno tiene un punto que representa su electrón 1*s*, el carbono tiene cuatro puntos ($2s^2\,2p^2$), el oxígeno tiene seis puntos ($2s^2\,2p^4$), y *así* sucesivamente. Una molécula estable resulta cuando se adquiere una configuración de gas noble para todos los átomos, ocho puntos (un octeto), para los átomos de los grupos principales o dos puntos para el hidrógeno. Aún resulta más sencillo el uso de *estructuras de Kekulé*, o **estructuras de enlace-línea**, en las cuales un enlace covalente de dos electrones se representa con una línea trazada entre los átomos.

Estructuras de electrón-punto (estructuras de Lewis)

Estructuras de enlace-línea (estructuras de Kekulé)

Metano (CH_4) **Amoniaco (NH_3)** **Agua (H_2O)** **Metanol (CH_3OH)**

El número de enlaces covalentes que forma un átomo depende de cuántos electrones de valencia adicionales necesita para alcanzar una configuración de gas noble. El hidrógeno tiene un electrón de valencia (1*s*) y necesita uno más para alcanzar la configuración del helio ($1s^2$), así que forma un enlace. El carbono tiene cuatro electrones de valencia ($2s^2\,2p^2$) y necesita cuatro más para alcanzar la configuración del neón ($2s^2\,2p^6$), por lo que forma cuatro enlaces. El nitrógeno tiene cinco electrones de valencia ($2s^2\,2p^3$), necesita tres más y forma tres enlaces; el oxígeno tiene seis electrones de valencia ($2s^2\,2p^4$), necesita dos más y forma dos enlaces; y los halógenos tienen siete electrones de valencia, necesitan uno más y forman un enlace.

Un enlace **Cuatro enlaces** **Tres enlaces** **Dos enlaces** **Un enlace**

Los electrones de valencia que no se utilizan para formar el enlace se conocen como **par de electrones no enlazado**, o *electrones de no enlace*; por ejemplo, el átomo de nitrógeno del amoniaco comparte seis electrones de valencia en tres enlaces covalentes y le restan dos electrones de valencia en un par de electrones no enlazado. Para ahorrar tiempo, los electrones de no enlace con frecuencia se omiten cuando se representan las estructuras de enlace-línea, pero deben tenerse en cuenta, dado que con frecuencia son cruciales en las reacciones químicas.

Par de electrones no enlazado

H:N̈:H o H—N̈—H [o H—N—H]
H | H | H

Amoniaco

Ejemplo resuelto 1.1 Predicción del número de enlaces formados por un átomo

¿Con cuántos átomos de hidrógeno se une el fósforo para formar la fosfina, $PH_?$?

Estrategia

Identifique el grupo periódico del fósforo y diga a partir de esto cuántos electrones (enlaces) son necesarios para formar un octeto.

Solución

El fósforo está en el grupo 5A de la tabla periódica y tiene cinco electrones de valencia, de tal manera que necesita compartir tres electrones más para formar un octeto y por tanto se une a tres átomos de hidrógeno, formando PH_3.

Ejemplo resuelto 1.2 Dibujar las estructuras de enlace electrón-punto y enlace línea

Dibuje las estructuras de enlace electrón-punto y de línea para el clorometano, CH_3Cl.

Estrategia

Recuerde que un enlace, es decir un par de electrones compartidos, es representado como una línea entre átomos.

Solución

El hidrógeno tiene un electrón de valencia, el carbono tiene cuatro y el cloro tiene siete electrones de valencia. Por tanto, el clorometano se representa como

H:C:C̤̈l: (con H arriba y abajo del C) H—C—Cl (con H arriba y abajo del C) **Clorometano**

Problema 1.3

Dibuje una molécula de cloroformo, $CHCl_3$, utilizando líneas continuas, acuñadas y discontinuas para mostrar la geometría tetraédrica.

Problema 1.4

Convierta la siguiente representación del etano, C_2H_6, en un dibujo convencional que utilice líneas continuas, acuñadas y continuas para indicar la geometría tetraédrica alrededor de cada carbono (gris = C, marfil = H).

Etano

Problema 1.5

¿Cuáles son las fórmulas probables para las siguientes sustancias?

(a) $CCl_?$ **(b)** $AlH_?$ **(c)** $CH_?Cl_2$ **(d)** $SiF_?$ **(e)** $CH_3NH_?$

Problema 1.6

Escriba las estructuras de enlace-línea para las siguientes sustancias, mostrando todos los electrones no enlazados:

(a) $CHCl_3$, cloroformo **(b)** H_2S, sulfuro de hidrógeno
(c) CH_3NH_2, metilamina **(d)** CH_3Li, metil litio

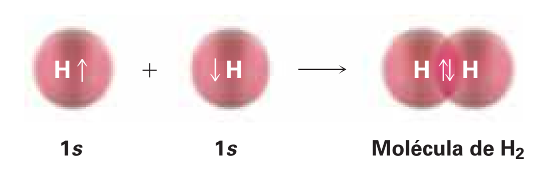
Problema 1.7

¿Por qué una molécula orgánica no puede tener la fórmula C_2H_7?

1.5 Describiendo enlaces químicos: teoría de enlace-valencia

¿Cómo el compartir electrones conduce al enlace entre átomos? Se han desarrollado dos modelos para describir el enlace covalente: la *teoría del enlace-valencia* y la *teoría del orbital molecular*; cada modelo tiene sus fortalezas y debilidades, y los químicos tienden a utilizarlos de forma indistinta dependiendo de las circunstancias. La teoría de enlace-valencia es la más fácil de visualizar de las dos, por lo que la mayor parte de las descripciones que utilizaremos en este libro derivan de esta metodología.

De acuerdo con la **teoría de enlace-valencia**, se forma un enlace covalente cuando dos átomos se aproximan mucho entre sí y un orbital ocupado por un electrón en un átomo se *traslapa* con un orbital ocupado por un electrón en el otro átomo. Los electrones quedan apareados en los orbitales que se traslapan y son atraídos por los núcleos de ambos átomos, de tal manera que estos átomos quedan unidos; por ejemplo, en la molécula de H_2 el enlace H–H resulta a partir del traslape de los dos orbitales 1*s* de los hidrógenos ocupados cada uno por un electrón.



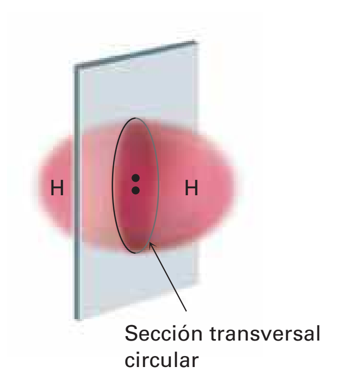


Figura 1.7 Simetría cilíndrica del enlace σ H—H en una molécula de H_2. La intersección de un plano que corta a través del enlace σ es un círculo.

Los orbitales traslapados en la molécula de H_2 tienen la forma de huevo extendido que obtendríamos al presionar dos esferas entre sí, y si pasara un plano por la mitad del enlace la intersección del plano y los orbitales traslapados sería un círculo. En otras palabras, el enlace H—H es cilíndricamente simétrico, tal como se muestra en la **figura 1.7**; estos enlaces, que se forman por el traslape de frente de dos orbitales atómicos a lo largo de una línea dibujada entre los núcleos, se llaman **enlaces sigma (σ)**.

Durante la reacción de formación del enlace 2 H· → H_2, se liberan 436 kJ/mol (104 kcal/mol) de energía. Dado que la molécula de H_2 producida tiene 436 kJ/mol menos de energía que los átomos iniciales 2 H·, se dice que el producto es más estable que los reactivos y que el enlace H—H tiene una **fuerza de enlace** de 436 kJ/mol. En otras palabras, tendríamos que añadir 436 kJ/mol de energía *en* el enlace H—H para romper la molécula de H_2 y obtener dos átomos de H **(figura 1.8)**. [Por conveniencia, por lo general se da la energía en kilocalorías (kcal), y en la unidad del SI kilojoules (kJ): 1 kJ = 0.2390 kcal; 1 kcal = 4.184 kJ.]

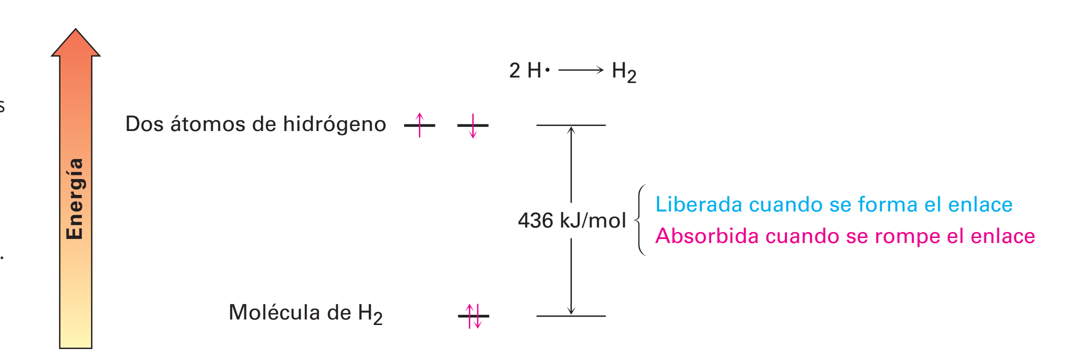


Figura 1.8 Niveles de energía relativos de los átomos de H de la molécula de H_2 que tiene 436 kJ/mol (104 kcal/mol) menos energía que los dos átomos de H, por lo que se **liberan** 436 kJ/mol de energía cuando se **forma** el enlace H—H. De manera inversa, se deben **absorber** 436 kJ/mol a la molécula de H_2 para **romper** el enlace H—H.

¿Qué tan cercanos están los dos núcleos en la molécula de H_2? Si están muy cercanos, se repelerán entre sí debido a que ambos están cargados positivamente, pero si están demasiado alejados, no podrán compartir los electrones de enlace, por tanto, hay una distancia óptima entre los núcleos que lleva a la estabilidad máxima **(figura 1.9)**. Conocida como **longitud de enlace**, esta distancia es de 74 pm en la molécula de H_2. Cada enlace covalente tiene una fuerza de enlace y una longitud de enlace características.

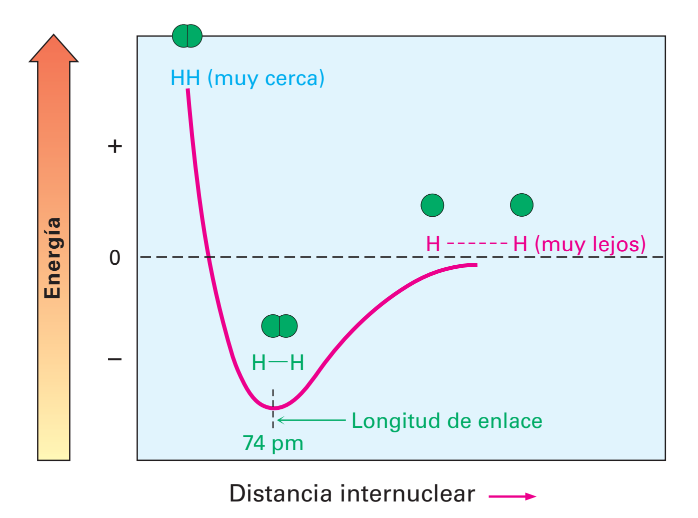


Figura 1.9 Gráfica de energía en función de la distancia internuclear para dos átomos de hidrógeno. La distancia entre los núcleos en el punto de energía mínimo es la **longitud de enlace**.

1.6 Orbitales híbridos sp^3 y la estructura del metano

El enlace en la molécula de hidrógeno no presenta complicaciones, pero la situación es más complicada en moléculas orgánicas con átomos de carbono tetravalentes. Como ejemplo, tomemos el metano, CH_4. Como ya hemos visto, el carbono tiene cuatro electrones de valencia ($2s^2\ 2p^2$) y forma cuatro enlaces, como este elemento posee dos tipos de orbitales para unirse, $2s^2$ y $2p^2$, es de esperarse que el metano tenga dos tipos de enlaces C–H. De hecho, los cuatro enlaces C–H en el metano son idénticos y están especialmente orientados hacia los vértices de un tetraedro regular (figura 1.6). ¿Cómo podemos explicar esto?

Linus Pauling propuso una respuesta en 1931, al demostrar matemáticamente cómo pueden combinarse un orbital *s* y tres orbitales *p* en un átomo, o *hibridar*, para formar cuatro orbitales atómicos equivalentes con orientación tetraédrica. En la **figura 1.10** se muestran estos orbitales orientados de forma tetraédrica llamados **híbridos sp^3**. Nótese que el superíndice 3 en el nombre sp^3 indica cuántos orbitales atómicos de cada tipo se combinan para formar un híbrido y no cuántos electrones los ocupan.

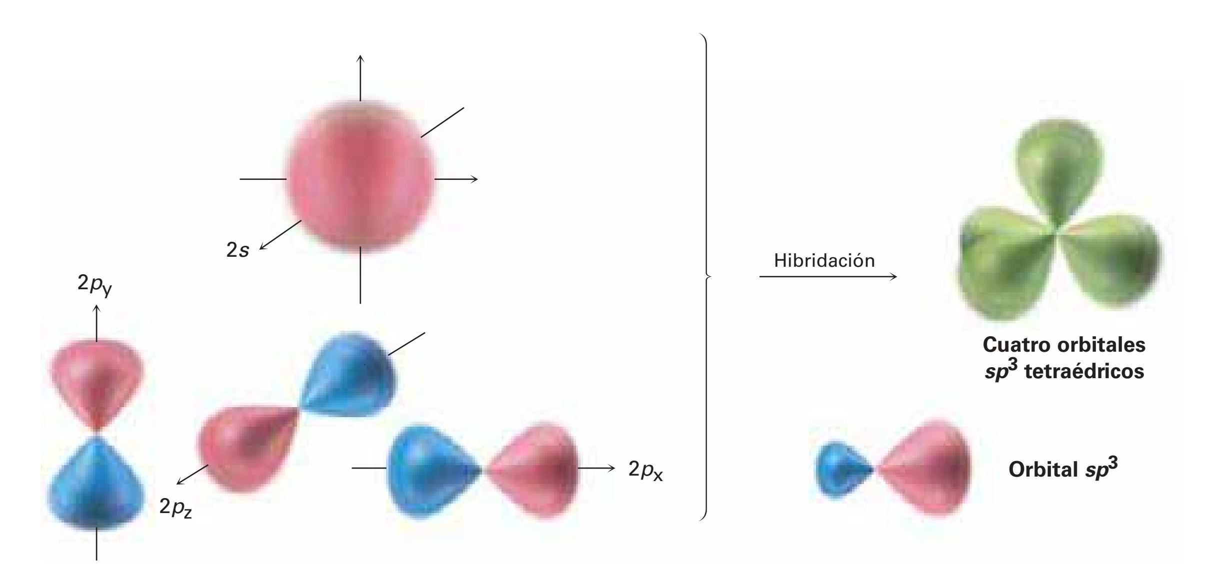


Figura 1.10 Se forman cuatro **orbitales híbridos sp^3**, orientados hacia los vértices de un tetraedro regular por la combinación de un **orbital atómico *s***, y tres orbitales atómicos *p* **(rojo/azul)**; los orbitales híbridos sp^3 tienen dos lóbulos y son asimétricos respecto al núcleo, dándoles direccionalidad y les permiten formar enlaces fuertes con otros átomos.

El concepto de hibridación explica cómo el carbono forma cuatro enlaces tetraédricos equivalentes, pero no por qué lo hace. La forma de un orbital híbrido sugiere la respuesta. Cuando un orbital *s* se hibrida con tres orbitales *p*, los orbitales híbridos sp^3 resultantes son asimétricos respecto al núcleo; uno de los dos lóbulos es mucho mayor que el otro y por tanto puede traslaparse más efectivamente con un orbital de otro átomo cuando forma un enlace, y como resultado, los orbitales híbridos sp^3 forman enlaces más fuertes que los orbitales no hibridados *s* o *p*.

La asimetría de los orbitales sp^3 se origina debido, como ya notamos previamente, a que los dos lóbulos del orbital *p* tienen signos algebraicos distintos, + y − en la función de onda. Así, cuando un orbital *p* se hibrida con un orbital *s*, el lóbulo *p* positivo se suma al orbital *s*, pero el lóbulo *p* negativo se resta del orbital *s*; por tanto, el orbital híbrido resultante es asimétrico respecto al núcleo y está fuertemente orientado en una dirección.

Cuando cada uno de los cuatro orbitales híbridos sp^3 idénticos de un átomo de carbono se traslapan con el orbital 1*s* de un átomo de hidrógeno, se forman cuatro enlaces C−H idénticos y se obtiene el metano. Cada enlace C−H en el metano tiene una fuerza de 439 kJ/mol (105 kcal/mol) y una longitud de 109 pm. Dado que los cuatro enlaces tienen una geometría específica, también se puede definir una propiedad llamada **ángulo de enlace**; el ángulo formado por cada H−C−H es 109.5°, se llama también ángulo tetraédrico, por tanto, el metano tiene la estructura que se muestra en la **figura 1.11**.

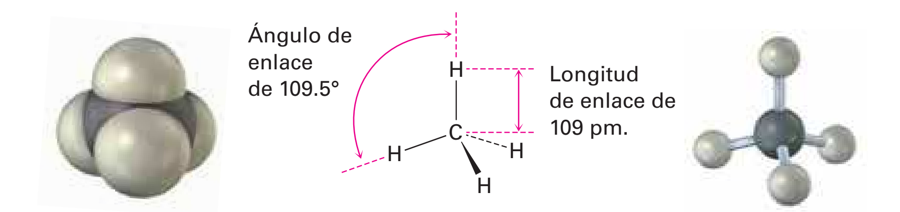


Figura 1.11 La estructura del metano, muestra sus ángulos de enlace de 109.5°.

1.7 Orbitales híbridos sp^3 y la estructura del etano

El mismo tipo de hibridación orbital que explica la estructura del metano explica también el enlace de los átomos de carbono para formar cadenas y anillos, lo cual hace posible la existencia de millones de compuestos orgánicos. El etano, C_2H_6, es la molécula más sencilla que contiene un enlace carbono-carbono.

H:C:C:H (con H H arriba y H H abajo)   H−C−C−H (con H H arriba y H H abajo) CH_3CH_3

Algunas representaciones del etano

Podemos representar la molécula del etano al imaginar que los dos átomos de carbono se unen mediante el traslape σ de un orbital híbrido sp^3 de cada uno de ellos **(figura 1.12)**. Los tres orbitales híbridos sp^3 restantes de cada carbono se traslapan con los orbitales 1*s* de tres hidrógenos para formar los seis enlaces C−H; los enlaces C−H en el etano son similares a los del metano, aunque un poco más débiles: 421 kJ/mol (101 kcal/mol) para el etano frente a 439 kJ/mol para el metano. El enlace C−C mide 154 pm de largo y tiene una fuerza de 377 kJ/mol (90 kcal/mol). Todos los ángulos de enlace del etano son cercanos, aunque no exactamente, al valor tetraédrico de 109.5°.

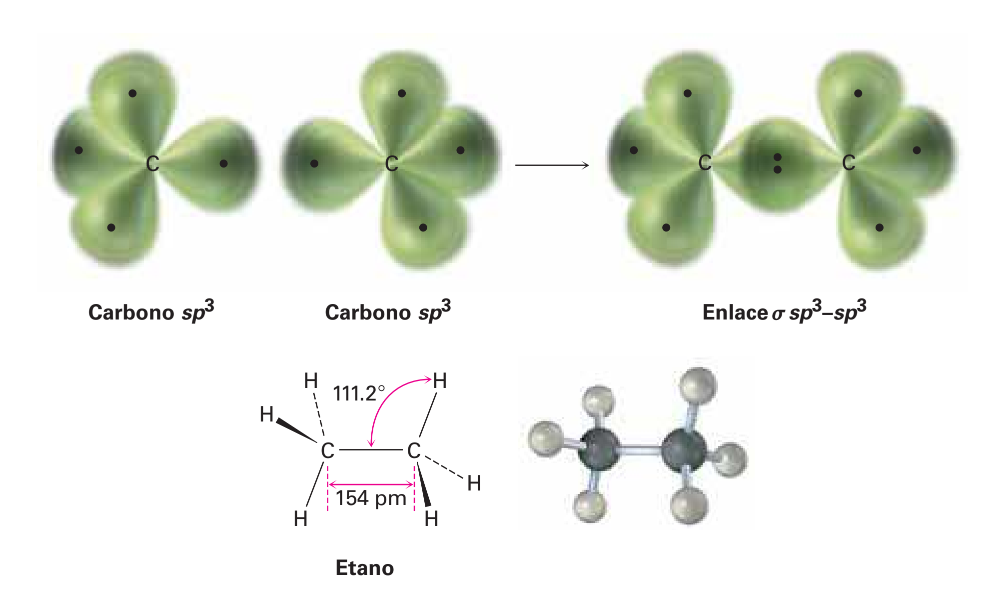


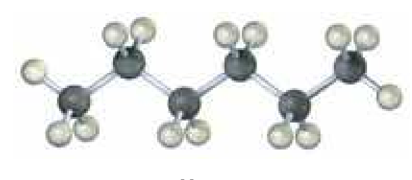
Figura 1.12 La estructura del etano. El enlace carbono-carbono se forma por un traslape σ de dos **orbitales híbridos** sp^3 de carbono; por claridad, no se muestran los lóbulos más pequeños de los orbitales híbridos sp^3.

Problema 1.8

Dibuje una estructura de enlace-línea para el propano, $CH_3CH_2CH_3$ y prediga el valor de cada ángulo de enlace e indique la forma general de la molécula.

Problema 1.9

Convierta el siguiente modelo molecular del hexano, un componente de la gasolina, en una estructura de enlace-línea (gris = C, marfil = H).



Hexano

1.8 Orbitales híbridos sp^2 y la estructura del etileno

Los enlaces que hemos visto en el metano y el etano se llaman *enlaces sencillos* debido a que son el resultado de compartir un par de electrones entre los átomos enlazados. Fue identificado hace más de 150 años, sin embargo, que los átomos de carbono pueden formar *enlaces dobles* al compartir *dos* pares de electrones entre los átomos o *enlaces triples* al compartir *tres* pares de electrones. El etileno, por ejemplo, tiene la estructura $H_2C{=}CH_2$ y contiene un enlace doble carbono-carbono, mientras que el acetileno tiene la estructura $HC{\equiv}CH$ y contiene un enlace triple carbono-carbono.

¿Cómo son descritos los enlaces múltiples por la teoría de enlace-valencia? Cuando describimos los orbitales híbridos sp^3 en la **sección 1.6**, dijimos que los orbitales atómicos de las cuatro capas de valencia del carbono se combinan para formar cuatro híbridos sp^3 equivalentes. Imaginemos que en lugar de ello, el orbital 2*s* se combina

con sólo *dos* de los tres orbitales $2p$ disponibles. El resultado es tres **orbitales híbridos** $\boldsymbol{sp^2}$ y un orbital $2p$ permanece sin cambio. Al igual que los orbitales híbridos sp^3, los sp^2 son asimétricos cerca del núcleo y están fuertemente orientados en una dirección específica, por lo que forman enlaces fuertes. Los tres orbitales sp^2 están en un plano y forman ángulos de 120° entre sí, con el orbital p restante perpendicular al plano sp^2, tal como se muestra en la **figura 1.13**.

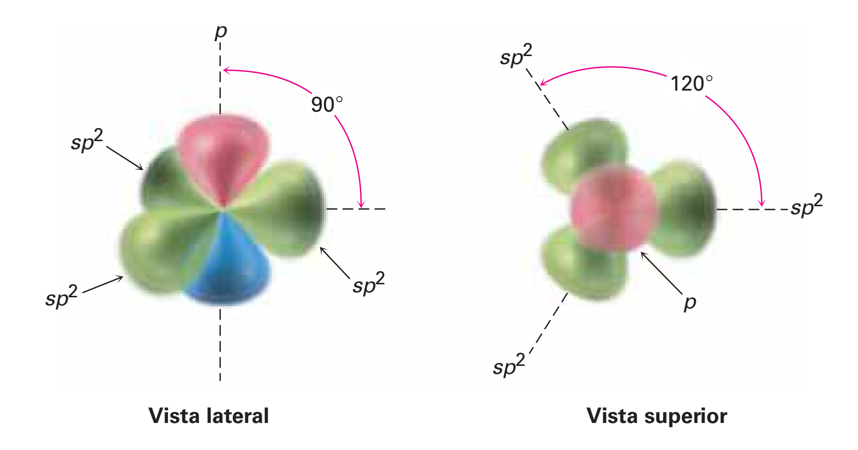


Figura 1.13 Un carbono con hibridación sp^2. Los tres **orbitales híbridos sp^2** equivalentes, están en el plano en ángulos de 120° respecto al otro, y sólo un orbital p no hibridado **(rojo/azul)**, está perpendicular al plano sp^2.

Cuando se acercan entre sí dos carbonos con hibridación sp^2, forman un enlace fuerte σ por traslape frontal sp^2–sp^2. Al mismo tiempo, los orbitales p no hibridados se aproximan con la geometría correcta para traslaparse de forma *lateral*, llevando a la formación de lo que se llama un **enlace pi (π)**. La combinación de un enlace σ sp^2–sp^2 y un enlace π $2p$–$2p$ resulta en el comportamiento de cuatro electrones y la formación de un enlace doble carbono-carbono **(figura 1.14)**. Obsérvese que los electrones en el enlace σ ocupan la región centrada entre los núcleos, mientras que los electrones en el enlace π ocupan las regiones a ambos lados de una línea dibujada entre los núcleos.

Para completar la estructura del etileno, cuatro átomos de hidrógeno forman enlaces σ con los cuatro orbitales sp^2 restantes. Por tanto, el etileno tiene una estructura plana, con ángulos de enlace H–C–H y H–C–C de aproximadamente 120°. (Los valores reales son de 117.4° para el ángulo de enlace H–C–H y de 121.3° para el ángulo de enlace H–C–C.) Cada enlace C–H tiene una longitud de 108.7 pm y una fuerza de 464 kJ/mol (111 kcal/mol).

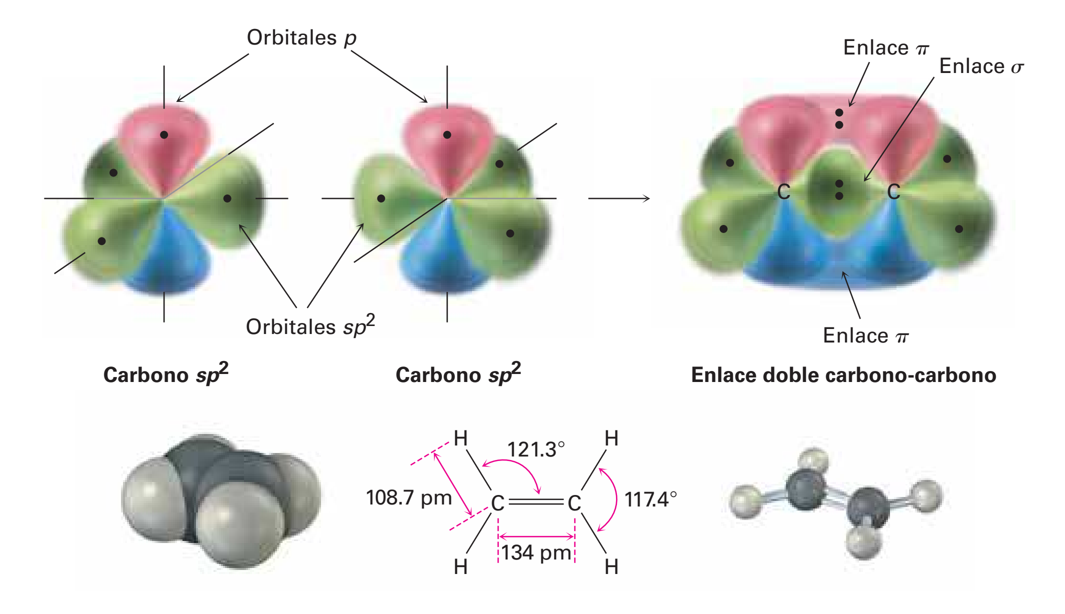


Figura 1.14 La estructura del etileno. El traslape de orbitales de dos carbonos con hibridación sp^2 forma un enlace doble carbono-carbono; una parte del enlace doble es resultado del traslape σ (frontal) de **orbitales sp^2** y la otra parte resulta del traslape π (lateral) de orbitales p no hibridados **(rojo/azul)**. El enlace π tiene regiones de densidad electrónica a cada lado de la línea trazada entre los núcleos.

Como se podría esperar, el enlace doble carbono-carbono del etileno es más corto y fuerte que el enlace sencillo del etano, porque tiene cuatro electrones que unen a los núcleos entre sí, en lugar de dos. El etileno tiene una longitud de enlace C=C de 134 pm de longitud y una fuerza de 728 kJ/mol (174 kcal/mol), frente a una longitud C−C de 154 pm y una fuerza de 377 kJ/mol para el etano. Nótese que el enlace doble carbono-carbono es menos del doble de fuerte que un enlace sencillo, debido a que el traslape en la parte π del enlace doble no es tan efectivo como el traslape en la parte σ.

Representación de las estructuras de enlace electrón-punto y de línea

Ejemplo resuelto 1.3

El formaldehído, CH_2O, comúnmente utilizado en biología como preservativo del tejido fino, contiene un enlace doble carbono-*oxígeno*; dibuje las estructuras electrón-punto, de enlace-línea del formaldehido e indique la hibridación del átomo de carbono.

Estrategia

Sabemos que el hidrógeno forma un enlace covalente, que el carbono forma cuatro y el oxígeno forma dos, por ello es necesario hacer el ensayo de prueba y error combinado con intuición para unir los átomos entre sí.

Solución

Sólo hay una forma en la que pueden combinarse dos hidrógenos, un carbono y un oxígeno:

Estructura electrón-punto **Estructura de enlace-línea**

Al igual que los átomos de carbono en el etileno, el átomo de carbono en el formaldehído está en un enlace doble y, sus orbitales por tanto, con hibridación sp^2.

Problema 1.10

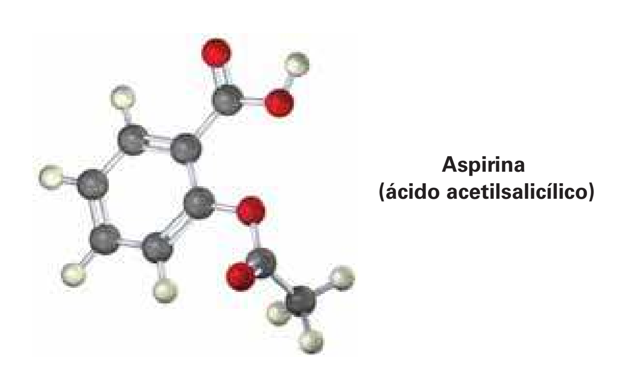
Dibuje una estructura de enlace-línea para el propeno, $CH_3CH{=}CH_2$; indique la hibridación de los orbitales en cada carbono y prediga el valor de cada ángulo de enlace.

Problema 1.11

Dibuje una estructura de enlace-línea para el 1, 3-butadieno, $H_2C{=}CH{-}CH{=}CH_2$; indique la hibridación de los orbitales de cada carbono y prediga el valor de cada ángulo de enlace.

Problema 1.12

El siguiente es un modelo molecular de la aspirina (ácido acetilsalicílico). Identifique la hibridación de los orbitales de cada átomo de carbono en la aspirina e indique cuáles átomos tienen pares de electrones no enlazados (gris = C, rojo = O, marfil = H).



Aspirina (ácido acetilsalicílico)

1.9 Orbitales híbridos *sp* y la estructura del acetileno

Además de formar enlaces sencillos y dobles al compartir dos o cuatro electrones respectivamente, el carbono también puede formar un enlace *triple* al compartir seis electrones. Para explicar el enlace triple en una molécula como el acetileno, H−C≡C−H, necesitamos un tercer tipo de orbital híbrido, un **híbrido *sp***. Imagínese que, en lugar de combinarse con dos o tres orbitales *p*, el orbital 2*s* del carbono hibrida solamente con un orbital *p*; obteniendo dos orbitales híbridos *sp* y dos orbitales *p* permanecen sin cambios. Los dos orbitales *sp* están orientados a 180° a partir del eje *x*, mientras que los dos orbitales *p* restantes son perpendiculares a los ejes *y* y *z*, tal como se muestra en la **figura 1.15**.

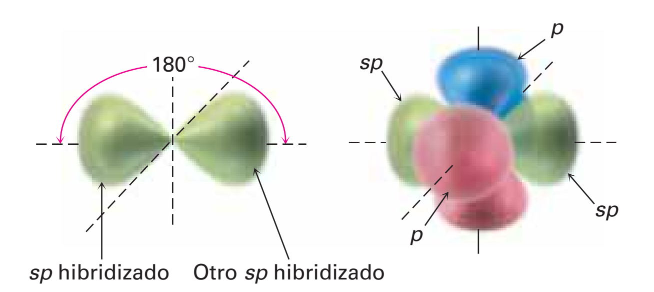


Figura 1.15 Átomos de carbono con hibridación *sp*. Los dos **orbitales híbridos *sp*** se orientan a 180° entre sí, perpendiculares a los dos orbitales *p* restantes **(rojo/azul)**.

Cuando de acercan dos átomos de carbono con hibridación *sp*, los orbitales híbridos *sp* de cada carbono se traslapan frontalmente para forma un enlace σ fuerte *sp*-*sp*; además, los orbitales p_z de cada carbono forman un enlace π p_z–p_z al traslaparse lateralmente y los orbitales p_y se traslapan de manera similar para formar un enlace π p_y–p_y. El efecto neto es compartir seis electrones y la formación del enlace triple carbono-carbono. Los dos orbitales híbridos *sp* restantes forman cada uno un enlace σ con el hidrógeno para completar la molécula del acetileno **(figura 1.16)**.

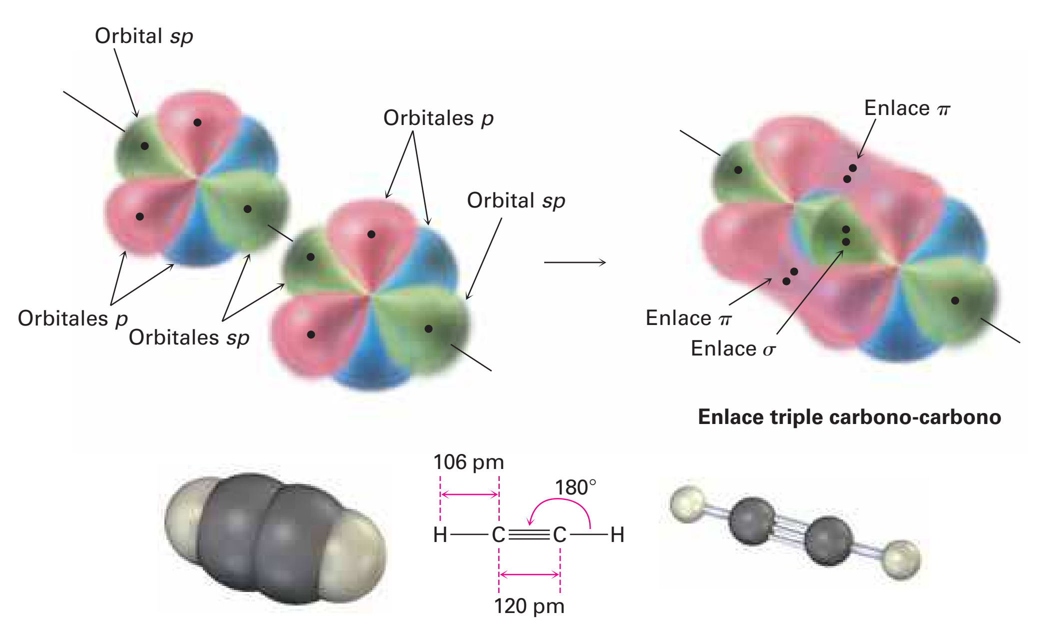


Figura 1.16 La estructura del acetileno. Se unen dos átomos de carbono con hibridación *sp* por medio de un enlace σ *sp*-*sp* y dos enlaces π *p*-*p*.

Como sugiere la hibridación *sp*, el acetileno es una molécula lineal con ángulos de enlace H−C−C de 180°; la longitud de enlace C−H es de 106 pm y una fuerza de 558 kJ/mol (133 kcal/mol). La longitud del enlace C−C en el acetileno es de 120 pm y su fuerza es de alrededor de 965 kJ/mol (231 kcal/mol), haciéndolo más corto y más fuerte que cualquier enlace carbono-carbono. En la tabla 1.2 se proporciona una comparación de la hibridación *sp*, sp^2 y sp^3.

Tabla 1.2 **Comparación de enlaces C−C y C−H en el metano, etano, etileno y acetileno**

		Fuerza de enlace		
Molécula	**Enlace**	**(kJ/mol)**	**(kcal/mol)**	**Longitud de enlace (pm)**
Metano, CH_4	(sp^3) C—H	439	105	109
Etano, CH_3CH_3	(sp^3) C—C (sp^3)	377	90	154
	(sp^3) C—H	421	101	109
Etileno, $H_2C{=}CH_2$	(sp^2) C═C (sp^2)	728	174	134
	(sp^2) C—H	464	111	109
Acetileno, HC≡CH	(*sp*) C≡C (*sp*)	965	231	120
	(*sp*) C—H	558	133	106

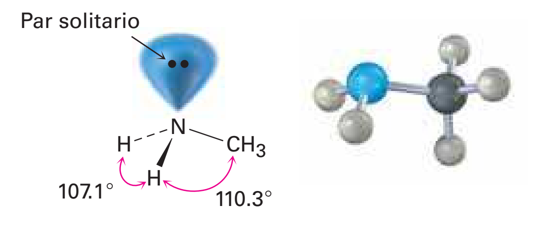
Problema 1.13
Dibuje una estructura de enlace-línea para el propino, $CH_3C \equiv CH$; indique la hibridación de los orbitales en cada carbono y prediga un valor para cada ángulo de enlace.

1.10 Hibridación del nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre

El concepto de enlace-valencia de hibridación de orbitales descrito en las cuatro secciones previas no está limitado a compuestos de carbono. Los enlaces covalentes formados por otros elementos pueden describirse utilizando orbitales híbridos; por ejemplo, véase en el átomo de nitrógeno en la metilamina, CH_3NH_2, un derivado orgánico del amoniaco (NH_3) y la sustancia responsable del olor del pescado descompuesto.

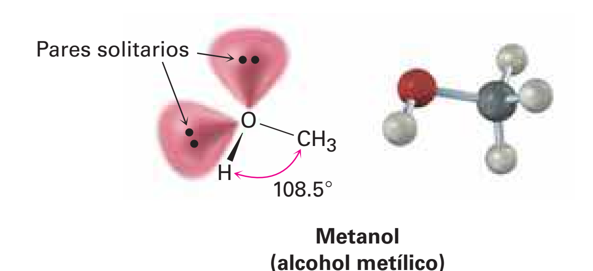
El ángulo de enlace H−N−H en la metilamina medido experimentalmente es de 107.1° y el ángulo de enlace C−N−H es de 110.3°, los cuales son cercanos al ángulo tetraédrico de 109.5° encontrado en el metano; por tanto se supone que el nitrógeno se hibrida para formar cuatro orbitales sp^3, tal como lo hace el carbono. Uno de los cuatro orbitales sp^3 está ocupado por dos electrones no enlazados y los otros tres orbitales híbridos tienen un electrón cada uno. El traslape de estos tres orbitales llenados a la mitad del nitrógeno con los orbitales llenados a la mitad de otros átomos (C o H), da como resultado la metilamina. Nótese que el par de electrones no enlazado en el cuarto orbital híbrido sp^3 del nitrógeno ocupa tanto espacio como el de un enlace N−H

y es de gran importancia en la química de la metilamina y de otras moléculas orgánicas que contienen nitrógeno.



Metilamina

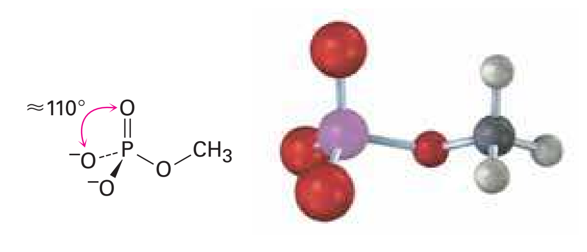
Al igual que el átomo de carbono en el metano y el átomo de nitrógeno en la metilamina, el átomo de oxígeno en el metanol (alcohol metílico) y varias moléculas orgánicas también pueden describirse con hibridación sp^3. El ángulo de enlace C−O −H en el metanol es de 108.5°, muy cercano al ángulo tetraédrico de 109.5°. Dos de los cuatro orbitales híbridos sp^3 en el oxígeno están ocupados por pares de electrones sin enlazar (o solitarios) y dos son utilizados para formar enlaces.



Metanol (alcohol metílico)

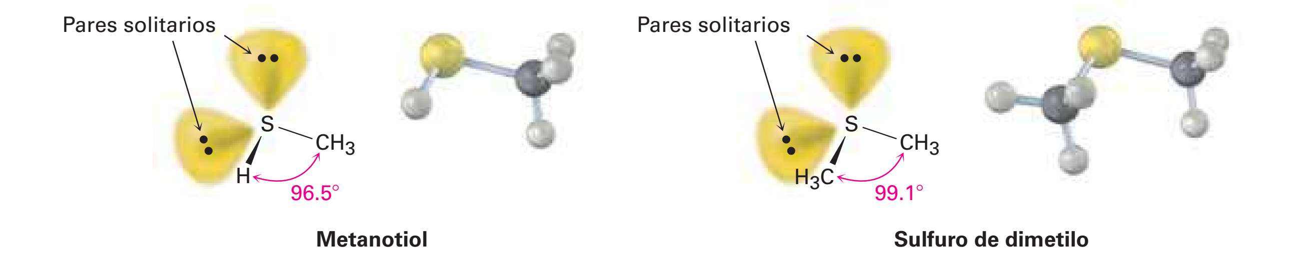
El fósforo y el azufre son la tercera fila análoga del nitrógeno y el oxígeno, y el enlace en ambos puede describirse utilizando orbitales híbridos; sin embargo, debido a sus posiciones en la tercera fila, el fósforo y el azufre pueden expandir sus octetos de la capa más externa y formar más que el número típico de enlaces covalentes; por ejemplo, el fósforo forma a menudo cinco enlaces covalentes y el azufre ocasionalmente forma cuatro.

El fósforo por lo regular se encuentra en moléculas biológicas en *organosfosfatos*, compuestos que contienen un átomo de fósforo unido a cuatro oxígenos, con uno de los oxígenos también unido a un carbono; el ejemplo más sencillo es el fosfato de metilo, $CH_3OPO_3^{2-}$. En tales compuestos el ángulo de enlace O−P−O está por lo regular en el intervalo de 110 a 112°, lo que implica hibridación sp^3 para los orbitales del fósforo.



Fosfato de metilo (un organofosfato)

El azufre se encuentra con más frecuencia en las moléculas biológicas tanto en compuestos llamados *tioles*, los cuales tienen un átomo de azufre unido a un hidrógeno y a un carbono, como en los *sulfuros*, los cuales tienen un átomo de azufre unido a dos carbonos. Producido por alguna bacteria, el metanotiol (CH_3SH) es el ejemplo más sencillo de un tiol, y el sulfuro de dimetilo [$(CH_3)_2S$], es el ejemplo más sencillo de un sulfuro; ambos se pueden describir por una hibridación sp^3 aproximada alrededor del azufre, aunque ambos tienen una desviación significativa del ángulo tetraédrico de 109.5°



Metanotiol **Sulfuro de dimetilo**

Problema 1.14

Identifique todos los pares de electrones no enlazados en las siguientes moléculas y diga qué geometría espera para cada uno de los átomos indicados.

(a) El átomo de oxígeno en el éter dimetílico $CH_3—O—CH_3$

(b) El átomo de nitrógeno en la trimetilamina, $H_3C—N(CH_3)—CH_3$

(c) El átomo de fósforo en la fosfina, PH_3

(d) El átomo de azufre en el aminoácido metionina, $CH_3—S—CH_2CH_2CH(NH_2)C(=O)OH$

1.11 Describiendo los enlaces químicos: teoría del orbital molecular

Como se indicó en la **sección 1.5**, los químicos utilizan dos modelos para describir los enlaces covalentes: la teoría de enlace valencia y la teoría del orbital molecular. Revisando la propuesta de enlace valencia, la cual utiliza orbitales atómicos híbridos para explicar la geometría y supone el traslape de orbitales atómicos para describir el comportamiento de electrones, ahora veamos brevemente la propuesta del orbital molecular para explicar cómo se forma el enlace covalente. Volveremos a tratar este tema en los capítulos 14 y 15 para hacer una presentación más profunda.

La **teoría del orbital molecular (OM)** describe que la formación del enlace covalente se debe a una combinación matemática de orbitales atómicos (funciones de onda), sobre diferentes átomos para formar *orbitales moleculares*, llamados así porque perteneces a toda la *molécula* en lugar de un átomo individual. Así como un orbital *atómico*, ya sea hibridado o sin hibridar, describe una región en el espacio que rodea

un átomo donde es probable que se encuentre un electrón, un orbital molecular describe una región del espacio en una *molécula* donde es más factible que se encuentren los electrones.

Al igual que un orbital atómico, un orbital molecular tiene tamaño, forma y energía específicos; por ejemplo, en la molécula de H_2 se combinan dos orbitales atómicos 1*s* con un solo electrón para forma dos orbitales moleculares. Existen dos maneras de que ocurra una combinación de orbitales: la manera aditiva y la manera sustractiva. La combinación aditiva lleva a la formación de un orbital molecular que es menor en energía y aproximadamente con forma de huevo, mientras que la combinación sustractiva lleva a la formación de un orbital molecular que es mayor en energía y tiene un nodo entre los núcleos **(figura 1.17)**. Nótese que la combinación aditiva es un orbital molecular *sencillo* en forma de huevo; no es la misma que la de dos orbitales atómicos 1*s* traslapados de la descripción de la teoría de enlace valencia. De manera análoga, la combinación sustractiva es un orbital molecular sencillo con la forma de una mancuerna alargada.

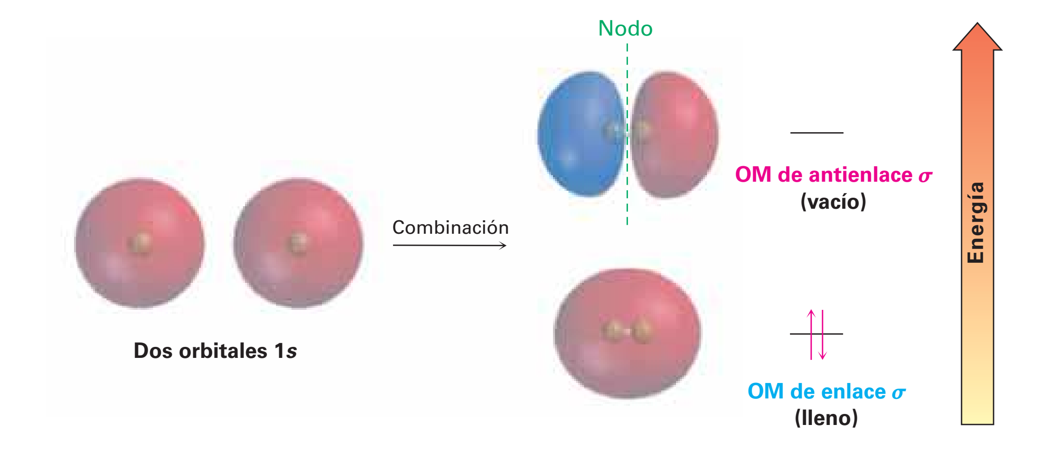


Figura 1.17 Orbitales moleculares del H_2. La combinación de dos orbitales atómicos 1*s* del hidrógeno produce dos orbitales moleculares del H_2. El **OM de enlace** de menor energía está lleno y el **OM de antienlace** de mayor energía está vacío.

La combinación aditiva tiene menos energía que los dos orbitales atómicos 1*s* del hidrógeno y se llama **OM de enlace**, debido a que los electrones en este OM pasan la mayor parte del tiempo en la región entre los dos núcleos, uniendo así a los átomos. La combinación sustractiva tiene más energía que los dos orbitales 1*s* del hidrógeno y se llama **OM de antienlace**, porque cualquiera de los electrones que contiene *no puede* ocupar la región central entre los núcleos, donde está el nodo, y no puede contribuir al enlace; los dos núcleos se repelen mutuamente.

De forma similar a como los orbitales moleculares σ de enlace y de antienlace resultan a partir de la combinación de dos orbitales atómicos *s* en el H_2, también los orbitales moleculares π de enlace y antienlace resultan de la combinación lateral de dos orbitales atómicos *p* en el etileno. Como se muestra en la **figura 1.18**, el OM de enlace π de menor energía no tiene un nodo entre los núcleos y resulta de la combinación de lóbulos de orbitales *p* con el mismo signo algebraico. El OM de antienlace π de energía mayor, tiene un nodo entre los núcleos y resulta de la combinación de los lóbulos con signos algebraicos opuestos. Únicamente el OM de enlace está ocupado; el OM de antienlace de mayor energía está vacío. En los capítulos 14 y 15 veremos que la teoría del orbital molecular es particularmente útil para describir enlaces π en compuestos que tienen más de un enlace doble.

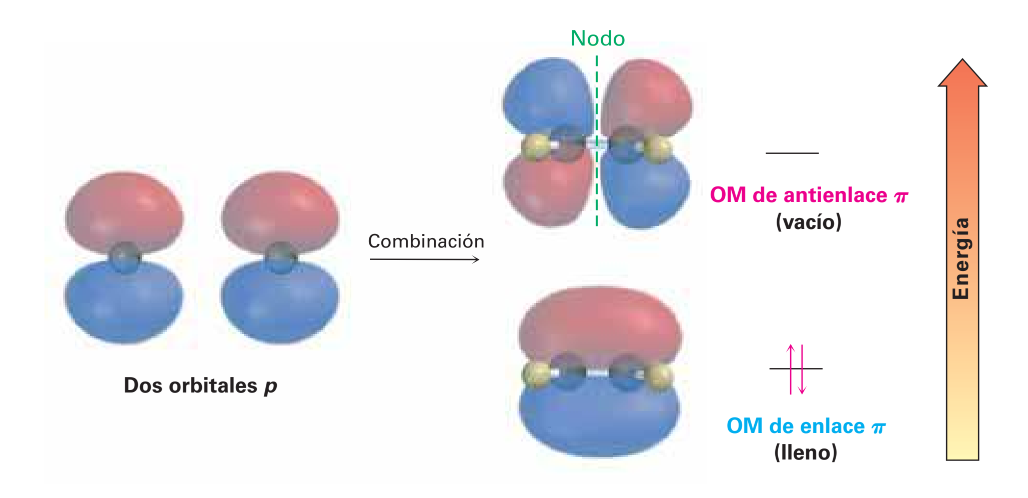


Figura 1.18 Descripción del orbital molecular del enlace π C=C en el etileno. El **OM de enlace π** de menor energía resulta de la combinación aditiva de los lóbulos del orbital *p* con el mismo signo algebraico y está lleno. El **OM de antienlace π** de mayor energía resulta de la combinación sustractiva de los lóbulos del orbital *p* con signos algebraicos opuestos y está vacío.

1.12 Representación de estructuras químicas

Cubramos un punto más antes de finalizar este capítulo introductorio. En las estructuras que hemos representado hasta ahora, una línea entre los átomos ha representado los dos electrones en un enlace covalente; sin embargo, es tedioso dibujar cada enlace y cada átomo, por lo que los químicos han ideado varias maneras abreviadas para describir las estructuras. En **estructuras condensadas** no se muestran los enlaces sencillos carbono-hidrógeno y carbono-carbono; en cambio se comprenden. Si un carbono tiene tres hidrógenos unidos, escribimos CH_3; y si un carbono tiene dos hidrógenos unidos, escribimos CH_2, y así sucesivamente; por ejemplo, el compuesto llamado 2-metilbutano, se escribe como sigue:

```
             H
             |
           H—C—H                    Estructuras condensadas
             |
     H   H   |   H           CH3   /          \
     |   |   |   |            |   ↙            ↘
   H—C———C———C———C—H   =   CH3CH2CHCH3    o    CH3CH2CH(CH3)2
     |   |   |   |
     H   H   H   H
```

2-Metilbutano

Nótese que los enlaces horizontales entre los carbonos no se muestran en las estructuras condensadas —las unidades CH_3, CH_2 y CH se colocan simplemente una al lado de otra— pero el enlace carbono-carbono vertical se muestra para mayor claridad en la primera de las estructuras condensadas dibujadas arriba. Nótese también que en la segunda de las estructuras condensadas las dos unidades CH_3 unidas al carbono CH se agrupan juntas como $(CH_3)_2$.

Aún más sencillo que las estructuras condensadas es el uso de **estructuras de esqueleto** como las que se muestran en la tabla 1.3. Las reglas para representar estructuras de esqueleto no con complicadas.

REGLA 1
Por lo general no se muestran los átomos de carbono y en su lugar se supone que hay un átomo de carbono en cada intersección de dos líneas (enlaces) y al final de cada línea. Ocasionalmente, puede indicarse un átomo de carbono para énfasis o claridad.

Tabla 1.3 Estructuras de Kekulé y de esqueleto para algunos compuestos

Compuesto	Estructura de Kekulé	Estructura de esqueleto
Isopreno, C_5H_8		
Metilciclohexano, C_7H_{14}		
Fenol, C_6H_6O		OH

REGLA 2
No se muestran los átomos de hidrógeno unidos al carbono, y partiendo de que el carbono siempre tiene una valencia de 4, mentalmente aportamos el número correcto de átomos de hidrógeno para cada carbono.

REGLA 3
Se *muestran* todos los átomos diferentes al carbono y al hidrógeno.

Un comentario más: aunque agrupaciones tales como $-CH_3$ $-OH$ y $-NH_2$ por lo general se escriben con el átomo C, O o N primero y después el átomo H, algunas veces se invierte el orden de escritura a H_3C-, $HO-$ y H_2N- si hay necesidad de hacer más claras las conexiones de enlace en una molécula. Sin embargo, no se invierten las unidades largas como $-CH_2CH_3$; no escribimos H_3CH_2C- porque podría ser confuso; sin embargo, no existen reglas bien definidas que incluyan todos los casos; es en gran parte una cuestión de preferencia.

Orden invertido para mostrar el enlace C–C

No invertido

H_3C CH_3 HO OH

CH_3CH_2 CH_2CH_3 H_2N NH_2

Orden invertido para mostrar el enlace O–C

Orden invertido para mostrar el enlace N–C

Interpretación de estructuras de enlace-línea

Ejemplo resuelto 1.4

La carvona, una sustancia responsable del olor de la hierbabuena, tiene la siguiente estructura. Diga cuántos hidrógenos están unidos a cada carbono y dé la fórmula molecular de la carvona.

Carvona

Estrategia

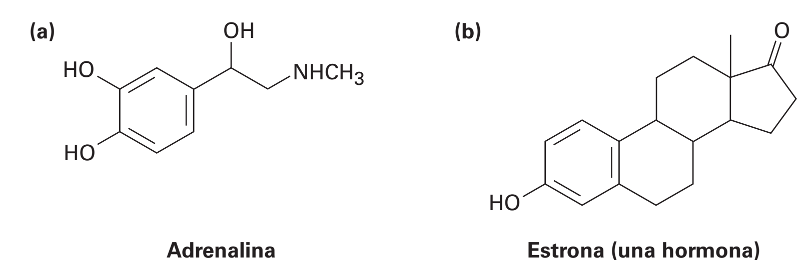
El extremo de una línea representa un átomo de carbono con 3 hidrógenos, CH_3; una intersección de dos vías es un átomo de carbono con 2 hidrógenos, CH_2; una intersección de tres vías es un átomo de carbono con 1 hidrógeno, CH; una intersección de cuatro vías es un átomo de carbono sin hidrógenos unidos.

Solución

Carvona ($C_{10}H_{14}O$)

Problema 1.15

Determine cuántos hidrógenos están unidos a cada carbono en los siguientes compuestos y proporcione la fórmula molecular para cada sustancia:



Adrenalina **Estrona (una hormona)**

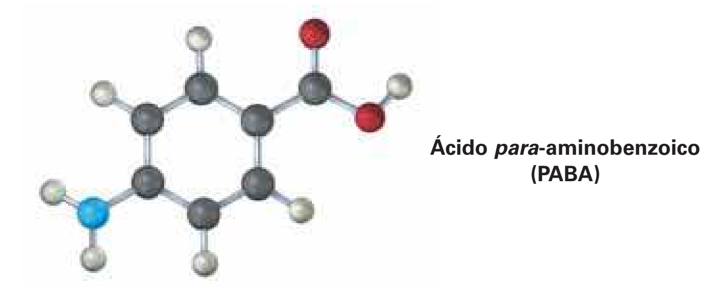
Problema 1.16

Proponga las estructuras de esqueleto para los compuestos que satisfagan las siguientes fórmulas moleculares; hay más de una posibilidad en cada caso.

(a) C_5H_{12} **(b)** C_2H_7N **(c)** C_3H_6O **(d)** C_4H_9Cl

Problema 1.17

El siguiente modelo molecular es una representación del ácido *para*-aminobenzoico (PABA), el ingrediente activo en varios bloqueadores solares. Indique la posición de los enlaces múltiples y represente la estructura de esqueleto (gris = C, rojo = O, azul = N, marfil = H).



Ácido *para*-aminobenzoico (PABA)

© David R. Frazier Photolibrary, Inc./Alamy

¿Qué tan peligroso es el pesticida rociado en esta cosecha?

Alimentos orgánicos: riesgos contra beneficios

UNA MIRADA MÁS PROFUNDA

Contrario a lo que usted ha escuchado en la televisión y en los supermercados, *todos* los alimentos son orgánicos, es decir, complejas mezclas de moléculas orgánicas. Así que, cuando aplicamos la palabra *orgánico* a los alimentos, significa en ausencia de químicos sintéticos, con frecuencia pesticidas, antibióticos y preservativos. ¿Qué tan preocupados deberíamos estar por las trazas de pesticidas en la comida que comemos?, ¿o por las toxinas en el agua que bebemos?, ¿o los contaminantes en el aire que respiramos?

La vida no está exenta de riesgos; estamos expuestos a varios riesgos cada día; decidimos montar en bicicleta en lugar de manejar, aunque hay una probabilidad 10 veces mayor por kilómetro recorrido de morir en un accidente de bicicleta que en uno automovilístico. Decidimos bajar por las escaleras en vez de tomar un elevador, aun cuando en Estados Unidos cada año mueren 7000 por caídas. Decidimos fumar cigarrillos, a pesar de que incrementa en 50 por ciento la probabilidad de adquirir cáncer. Pero, ¿qué hay de los riesgos originados por las sustancias químicas como los pesticidas?

Una cosa es cierta: sin pesticidas, las malas hierbas (herbicidas), insectos (insecticidas) o los mohos y los hongos (fungicidas), podrían disminuir de manera importante la producción de cosechas, podría aumentar el costo de los alimentos y las hambrunas podrían ocurrir en las partes menos desarrolladas del mundo. Por ejemplo, tome el herbicida atracina. Sólo en los Estados Unidos, anualmente se utilizan 100 millones de toneladas de atracina para matar malas hierbas en campos de maíz, sorgo y caña de azúcar, mejorando significativamente la producción de esas cosechas. Sin embargo, el uso de atracina es preocupante debido a los residuos que persisten en el ambiente. En efecto, una fuerte exposición a la atracina, puede representar un riesgo para la salud de los humanos y algunos animales. Pero la Agencia de Protección al Ambiente (EPA) no está dispuesta a prohibir su uso, ya que hacerlo podría resultar en una disminución de las cosechas y un aumento en el precio de los alimentos y porque no hay una adecuada alternativa herbicida disponible.

¿Cómo pueden determinarse los daños potenciales de un químico como la atracina? La evaluación de los riesgos de las sustancias químicas se realiza a partir de la exposición de animales de prueba, por lo regular ratones o ratas, a las sustancias químicas y a partir de ello el monitoreo para detectar señales de daños. Para limitar los gastos y el tiempo necesarios, las cantidades administradas son de cientos o miles de veces más grandes que aquellas que una persona puede encontrar normalmente. La información se reduce entonces a un número sencillo llamado una LD_{50}, la cantidad de una sustancia por kilogramo de masa corporal que es letal para el 50 por ciento de los animales de prueba. Para la atracina, el valor LD_{50} está entre 1 y 4 g/kg dependiendo de la especie animal. En comparación, la aspirina, tiene un LD_{50} de 1.1 g/kg y el etanol (alcohol etílico) tiene un LD_{50} de 10.6 g/kg.

En la tabla 1.4 se muestran las LD_{50} de algunas sustancias comunes y cuanto menor es el valor más tóxica es la sustancia. Nótese que los valores del LD_{50} sólo hablan de los efectos de fuertes

Tabla 1.4 Algunos valores de LD_{50}

Sustancia	LD_{50} (g/kg)	Sustancia	LD_{50} (g/kg)
Estricnina	0.005	Cloroformo	1.2
Trióxido de arsénico	0.015	Sulfato de hierro(II)	1.5
DDT	0.115	Alcohol etílico	10.6
Aspirina	1.1	Ciclamato de sodio	17

(continúa)

(continuación)

exposiciones en periodos relativamente cortos. Ello no dice nada acerca de los riesgos por una exposición prolongada, como por ejemplo si la sustancia puede causar cáncer o interfiere con el desarrollo del embarazo.

Así que, ¿debemos seguir usando atracina? Todas las decisiones implican ventajas y desventajas y la respuesta raramente es obvia. ¿Beneficia a una mayor producción alimentaria el que se superen los posibles riesgos de salud de los pesticidas?, ¿los efectos beneficiosos de un nuevo medicamento superan al efecto secundario potencialmente peligroso en un pequeño número de usuarios? Diferentes personas tienen distintas opiniones, pero una honesta evaluación de los hechos es seguramente la mejor forma de comenzar. Actualmente, la atracina está aprobada para su uso continuo en Estados Unidos debido a que la EPA cree que los beneficios de incrementar la producción de alimentos superan los posibles riesgos a la salud. No obstante, al mismo tiempo, el uso de la atracina está siendo eliminado en Europa.

Resumen

El propósito de este capítulo ha sido proporcionarle rápidamente un repaso de algunas ideas acerca de los átomos, enlaces y geometría molecular. Como hemos visto, la **química orgánica** es el estudio de los compuestos de carbono. Aunque históricamente la química se dividió en orgánica e inorgánica, no existe razón científica para dividirla.

Un átomo consiste en un núcleo con carga positiva rodeado por uno o más electrones con carga negativa. La estructura electrónica de un átomo puede describirse mediante la mecánica cuántica como una ecuación de onda, en la cual se considera que los electrones ocupan **orbitales** alrededor del núcleo. Los diferentes orbitales tienen distintos niveles de energía y formas diversas; por ejemplo, los orbitales *s* son esféricos y los orbitales *p* tienen forma de mancuerna. La **configuración electrónica de estado fundamental** de un átomo puede encontrarse al asignar electrones a los orbitales correspondientes, comenzando con los de menor energía.

Un **enlace covalente** se forma cuando los átomos comparten un par de electrones; de acuerdo con la **teoría de enlace valencia,** la compartición de electrones sucede por el traslape de dos orbitales atómicos. Según la **teoría del orbital molecular (OM)**, los enlaces son resultado de la combinación matemática de orbitales atómicos para obtener orbitales moleculares, los cuales pertenecen a toda la molécula. A los enlaces que tienen una sección transversal circular y están formados por una interacción frontal se les denominan **enlaces sigma (σ)**; a los enlaces formados por interacción lateral de orbitales *p* se les llaman **enlaces pi (π).**

En la descripción de la teoría de enlace valencia, el carbono utiliza orbitales híbridos para formar enlaces en moléculas orgánicas. Cuando sólo forma enlaces sencillos con geometría tetraédrica, el carbono utiliza cuatro **orbitales híbridos sp^3** equivalentes. Cuando forma un enlace doble con geometría plana, el carbono utiliza tres **orbitales híbridos sp^2** equivalentes y un orbital *p* no hibridado. Cuando forma un enlace triple con geometría lineal, el carbono utiliza dos **orbitales híbridos *sp*** equivalentes y dos orbitales *p* no hibridados. Otros átomos como el nitrógeno, fósforo, oxígeno y azufre también utilizan orbitales híbridos para formar enlaces fuertes y orientados.

Por lo general, las moléculas orgánicas se representan utilizando estructuras condensadas o estructuras de esqueleto. En **estructuras condensadas** no se muestran los enlaces carbono-carbono y carbono-hidrógeno. En **estructuras de esqueleto** sólo se muestran los enlaces y no los átomos; se asume que hay un átomo de carbono en los extremos y en las uniones de las líneas (enlaces), y el número correcto de hidrógenos se provee mentalmente.

Términos clave

ángulo de enlace, 12
capa de valencia, 6
capa electrónica, 4
configuración electrónica del estado fundamental, 5
enlace covalente, 7
enlace pi (π), 14
enlace sigma (σ), 10
estructura condensada, 21
estructura de esqueleto, 21
estructura electrón-punto, 7
estructura enlace-línea, 7
fuerza de enlace, 10
isótopos, 3
longitud del enlace, 10
molécula, 7
nodo, 4
OM de antienlace, 20
OM de enlace, 20
orbital, 3
orbital híbrido *sp*, 16
orbital híbrido sp^2, 14
orbital híbrido sp^3, 11
pares solitarios de electrones, 8
química orgánica, 1
resistencia de la unión, 10
teoría de enlace valencia, 9
teoría de orbitales moleculares (OM), 19
unión OM, 20

Resolución de problemas

No hay forma más segura de aprender química orgánica que la de resolver problemas. Aunque es importante leer cuidadosamente y volver a leer este libro, únicamente la lectura no es suficiente. También debe ser capaz de utilizar la información que ha leído y aplicar sus conocimientos en situaciones nuevas; al resolver los problemas se adquiere práctica al respecto.

Cada capítulo en este libro provee varios problemas de diferentes tipos. Los problemas que aparecen a lo largo del capítulo están posicionados para el reforzamiento inmediato de las ideas recién aprendidas, mientras que los problemas al final del capítulo proveen práctica adicional y son de varios tipos. Comienzan con una sección corta llamada "Visualización de la química", la cual ayuda a "ver" el mundo microscópico de las moléculas y proporciona práctica para resolver en tres dimensiones. Después de las visualizaciones están varios "Problemas adicionales" que están organizados por temas. Los problemas al comienzo son sobre todo el tipo ensayo, al proveer una oportunidad para que practique el manejo de los fundamentos. Los últimos problemas tienden a provocar más razonamiento y algunos son verdaderos desafíos.

Al estudiar la química orgánica, dese el tiempo necesario para resolver los problemas. Haga los que pueda y pida ayuda en los que no pueda. Si tiene duda en un problema particular, compruebe en *Stury Guide and Solutions Manual* acompañante, para una explicación que le ayudará a clarificar la dificultad. La resolución de problemas requiere de esfuerzo, pero el beneficio es inmenso en cuanto a conocimiento y comprensión.

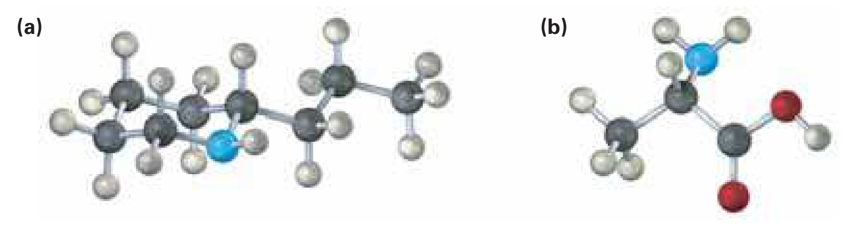
Ejercicios

OWL Versiones interactivas de estos problemas están disponibles en OWL para Química orgánica.

Visualización de la química

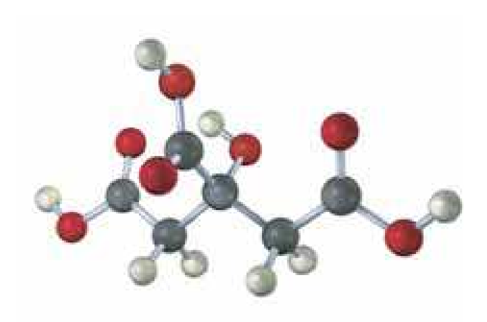
(Los problemas 1.1 a 1.17 aparecen dentro del capítulo.)

1.18 Convierta cada uno de los siguientes modelos moleculares en una estructura de esqueleto e indique la fórmula de cada uno. Sólo se muestran las conexiones entre los átomos; no se indican los enlaces múltiples (gris = C, rojo = O, azul = N, marfil = H).

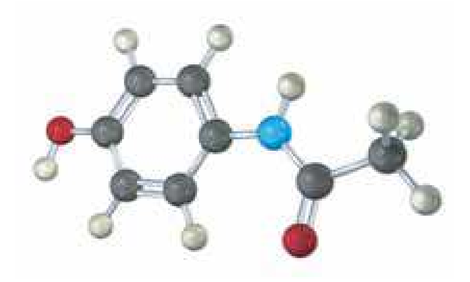


(a) Coniina (la sustancia tóxica en el veneno de la cicuta) (b) Alanina (un aminoácido)

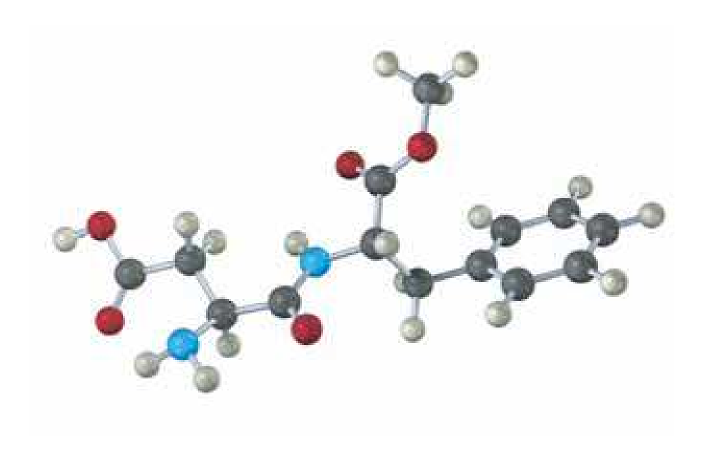
1.19 El siguiente modelo es una representación del ácido cítrico, la sustancia clave en el llamado también ciclo del ácido cítrico, por medio del cual las moléculas son metabolizadas en el organismo. Sólo se muestran las conexiones entre los átomos; los enlaces múltiples no están indicados. Complete la estructura indicando las posiciones de los enlaces múltiples y los pares de electrones no enlazados (gris = C, rojo = O, marfil = H).



1.20 El siguiente modelo es una representación del acetaminofeno, un analgésico que se vende en las farmacias como Tylenol. Identifique la hibridación de cada uno de los átomos de carbono en el acetaminofeno y diga cuáles átomos tienen pares de electrones no enlazados (gris = C, rojo = O, azul = N, marfil = H).



1.21 El siguiente modelo es una representación del aspartame, $C_{14}H_{18}N_2O_5$, conocido comercialmente como NutraSweet. Sólo se muestran las conexiones entre los átomos; no se indican los enlaces múltiples. Complete la estructura para el aspartame, e indique las posiciones de los enlaces múltiples (gris = C, rojo = O, azul = N, marfil = H).



Problemas adicionales

Configuraciones electrónicas

1.22 ¿Cuántos electrones de valencia tiene cada uno de los siguientes elementos traza de la dieta?
(a) Zinc **(b)** Yodo **(c)** Silicio **(d)** Hierro

1.23 Proporcione la configuración electrónica de estado fundamental para cada uno de los siguientes elementos:
(a) Potasio **(b)** Arsénico **(c)** Aluminio **(d)** Germanio

Estructuras electrón-punto y enlace-línea

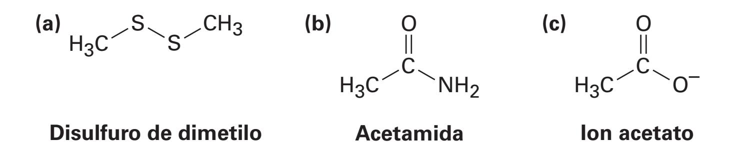
1.24 ¿Cuáles son las fórmulas probables de las siguientes moléculas?
(a) $NH_{?}OH$ **(b)** $AlCl_{?}$ **(c)** $CF_2Cl_{?}$ **(d)** $CH_{?}O$

1.25 ¿Por qué no pueden existir las siguientes moléculas con las fórmulas?
(a) CH_5 **(b)** C_2H_6N **(c)** $C_3H_5Br_2$

1.26 Dibuje una estructura de electrón-punto para el acetonitrilo, C_2H_3N, el cual contiene un enlace triple carbono-nitrógeno. ¿Cuántos electrones tiene el átomo de nitrógeno en su capa externa? ¿Cuántos son de enlace y cuántos son de no enlace?

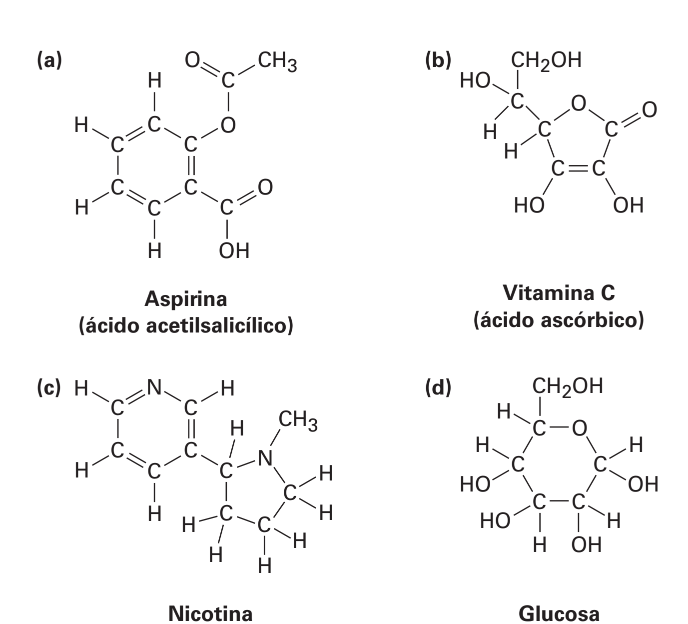
1.27 Dibuje una estructura de enlace-línea para el cloruro de vinilo, C_2H_3Cl, la materia prima para la fabricación del plástico PVC (cloruro de polivinilo).

1.28 Coloque los electrones de valencia no enlazados que faltan en las siguientes estructuras:



Disulfuro de dimetilo **Acetamida** **Ion acetato**

1.29 Convierta las siguientes estructuras de enlace-línea en fórmulas moleculares:



1.30 Convierta las siguientes fórmulas moleculares en estructuras de enlace-línea que sean consistentes con las reglas de valencia:

(a) C_3H_8 **(b)** CH_5N
(c) C_2H_6O (2 posibilidades) **(d)** C_3H_7Br (2 posibilidades)
(e) C_2H_4O (3 posibilidades) **(f)** C_3H_9N (4 posibilidades)

1.31 Dibuje una representación tridimensional del átomo de oxígeno que tiene al carbono en etanol, CH_3CH_2OH, utilizando la convención de las líneas continuas, de cuña y discontinuas.

1.32 El ácido oxaloacético, un intermediario importante en el metabolismo de los alimentos, tiene la fórmula $C_4H_4O_5$ y contiene tres enlaces C=O y dos enlaces O−H. Proponga dos posibles estructuras.

1.33 Dibuje estructuras para las siguientes moléculas, mostrando los pares solitarios:

(a) Acrilonitrilo, C_3H_3N, que contiene un enlace doble carbono-carbono y un enlace triple carbono-nitrógeno
(b) Etil metil éter, C_3H_8O, que contiene un átomo de oxígeno enlazado con dos carbonos
(c) Butano, C_4H_{10}, que contiene una cadena de cuatro átomos de carbono
(d) Ciclohexano, C_6H_{10}, que contiene un anillo de seis átomos de carbono y un enlace doble carbono-carbono

1.34 Metóxido de potasio, $KOCH_3$, contiene enlaces covalente y iónico. ¿Cuál cree que es cuál?

Hibridación

1.35 ¿Cuál es el tipo de hibridación de cada átomo de carbono en el acetonitrilo (problema 1.26)?

1.36 ¿Qué tipo de hibridación espera para cada átomo de carbono en las siguientes moléculas?

(a) Propano, $CH_3CH_2CH_3$

(b) 2-Metílpropeno,
CH3
|
$CH_3C{=}CH_2$

(c) 1-Buten-3-ino, $H_2C{=}CH{-}C{\equiv}CH$

(d) Ácido acético,
O
||
CH_3COH

1.37 ¿Cuál es la forma del benceno y cuál es la hibridación que espera para cada carbono?

H H
C=C
H−C C−H
C−C
H H

Benceno

1.38 ¿Cuáles son los ángulos de enlace que espera para cada una de las siguientes moléculas y qué clase de hibridación espera para el átomo central en cada una de ellas?

(a) **Glicina (un aminoácido)**

(b) **Piridina**

(c) **Ácido láctico (en leche agria)**

1.39 Proponga estructuras para moléculas que cumplan las siguientes descripciones:

(a) Contiene dos carbonos sp^2-hibridizados y tres carbonos sp^3-hibridizados

(b) Contiene sólo cuatro carbonos, todos son sp^2-hibridizados

(c) Contiene dos carbonos sp-hibridizados y dos carbonos sp^2-hibridizados

1.40 ¿Qué tipo de hibridación espera para cada átomo de carbono en las siguientes moléculas?

(a) **Procaína**

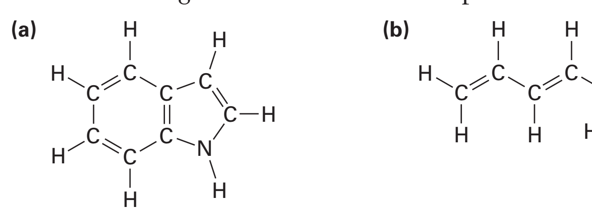
(b) **Vitamina C (ácido ascórbico)**

1.41 El fosfato de piridoxal, relativamente cercano a la vitamina B_6, está involucrado en un gran número de reacciones metabólicas. Indique la hibridación y prediga los ángulos de enlace para cada átomo no terminal.

Fosfato de piridoxal

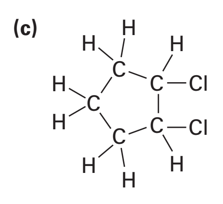
Estructuras de esqueleto

1.42 Convierta las siguientes estructuras en representaciones de esqueleto:

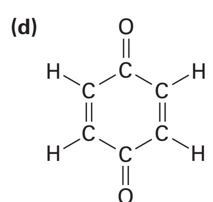


(a) Indol

(b) 1,3-Pentadieno

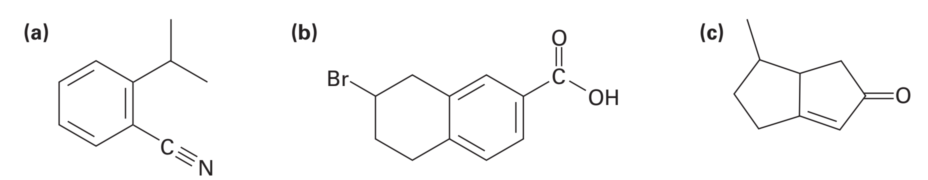


(c) 1,2-Diclorociclopentano



(d) Benzoquinona

1.43 Indique el número de hidrógenos unidos a cada uno de los átomos de carbono en las siguientes sustancias y dé la fórmula molecular de cada una:



1.44 La quetiapina, comercializada como Seroquel, es un medicamento fuertemente prescrito como antipsicótico utilizado en el tratamiento de la esquizofrenia y el desorden bipolar. Convierta la siguiente representación en una estructura de esqueleto y proporcione la fórmula molecular de la quetiapina.

$OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$

Quetiapina (Seroquel)

1.45 Indique el número de hidrógenos enlazados a cada átomo de carbono en **(a)** el agente antiinfluenza oseltamivir, comercializado como Tamiflu y **(b)** el inhibidor de acumulación de plaquetas, clopidogrel, comercializado como Plavix. Proporcione la fórmula molecular de cada uno.

(a) (b)

Oseltamivir (Tamiflu)

Clopidogrel (Plavix)

Problemas generales

1.46 ¿Por qué supone que nadie ha sido capaz de preparar ciclopentino como una molécula estable?

Ciclopentino

1.47 El aleno, $H_2C{=}C{=}CH_2$, es algo inusual porque tiene dos enlaces dobles adyacentes. Dibuje una representación mostrando los orbitales involucrados en los enlaces σ y π en el aleno. ¿Tiene el átomo de carbono central hibridación sp^2 o sp? ¿Qué hay acerca de la hibridación de los carbonos terminales? ¿Qué forma predice para el aleno?

1.48 El aleno (véase el problema 1.47) está relacionado estructuralmente con el dióxido de carbono, CO_2. Dibuje una representación mostrando los orbitales involucrados en los enlaces σ y π del CO_2 e identifique la hibridación probable del carbono.

1.49 Complete la estructura de electrón-punto de la cafeína, mostrando todos los pares de electrones no enlazados e identifique la hibridación de los átomos indicados

Cafeína

1.50 Aunque casi todas las especies orgánicas estables tienen átomos de carbono tetravalentes, también existen algunas con átomos de carbono trivalentes; los *carbocationes* son una de esa clase de compuestos.

Un carbocatión

(a) ¿Cuántos electrones de valencia tiene el átomo de carbono con carga positiva?
(b) ¿Qué hibridación espera que tenga este átomo de carbono?
(c) ¿Cuál es la probable geometría del carbocatión?

1.51 Un *carbanión* es una especie que contiene un átomo de carbono trivalente con carga negativa.

H
|
H—C:⁻ **Un carbanión**
|
H

(a) ¿Cuál es la relación electrónica entre un carbanión y un compuesto de nitrógeno trivalente como el NH_3?
(b) ¿Cuántos electrones de valencia tiene el átomo de carbono con carga negativa?
(c) ¿Qué hibridación espera que tenga este átomo de carbono?
(d) ¿Cuál es la probable geometría del carbanión?

1.52 Las especies donde el carbono es divalente, llamadas *carbenos*, son capaces de tener una existencia efímera; por ejemplo, el metileno, :CH_2, es el carbeno más simple. Sus dos electrones no compartidos pueden estar apareados en un orbital o no apareados en distintos orbitales. Prediga el tipo de hibridación que espera que adopte el carbono en el metileno singulete (con espín apareado), y en el metileno triplete (con espín no apareado). Dibuje una figura de cada uno y diga cuáles son los tipos de orbitales de valencia presentes en el carbono.

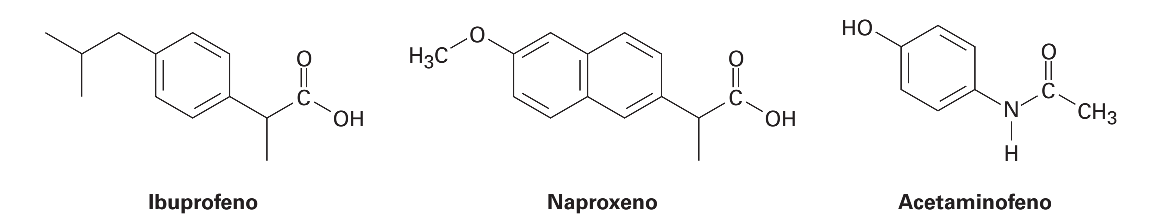
1.53 Hay dos sustancias distintas con la fórmula C_4H_{10}; dibújelas y diga en qué difieren.

1.54 Hay dos sustancias distintas con la fórmula C_3H_6; dibújelas y diga en qué difieren.

1.55 Hay dos sustancias distintas con la fórmula C_2H_6O; dibújelas y diga en qué difieren.

1.56 Hay tres sustancias distintas que contienen un enlace doble carbono-carbono y tienen la fórmula C_4H_8; dibújelas y diga en qué difieren.

1.57 La mayor parte de los fármacos más comunes que puede adquirir en la farmacia sin receta y tenerlos en su botiquín son analgésicos suaves como el ibuprofeno (Advil, Motrin), naproxeno (Aleve) y acetaminofeno (Tylenol).
(a) ¿Cuántos carbonos con hibridacion sp^3 tiene cada molécula?



Ibuprofeno **Naproxeno** **Acetaminofeno**

(b) ¿Cuántos carbonos con hibridación sp^2 tiene cada molécula?
(c) ¿Puede encontrar alguna similitud en sus estructuras?

2

La adormidera de opio es el origen de la morfina, uno de los primeros "álcalis vegetales", o alcaloides, que fue aislado.

Enlaces covalentes polares: ácidos y bases

OWL Ingrese a OWL para Química orgánica en **www.cengage.com/owl** para ver tutoriales y simulaciones, desarrollar habilidades para resolver problemas y una completa asignación de tareas en línea por parte de su profesor.

En el capítulo anterior vimos cómo se describen los enlaces covalentes entre átomos y revisamos el modelo de enlace valencia, el cual utiliza orbitales híbridos para describir las formas de las moléculas orgánicas observadas; sin embargo, antes de adentrarnos en el estudio sistemático de la química orgánica, necesitamos repasar algunos temas fundamentales. En especial, necesitamos ver más de cerca cómo están distribuidos los electrones en los enlaces covalentes y algunas de las consecuencias que surgen cuando en un enlace los electrones no están compartidos equitativamente entre los átomos.

¿Por qué este capítulo? Comprender la química orgánica y biológica implica el conocimiento de no sólo qué sucede, sino por qué y cómo ocurre a nivel molecular. En este capítulo veremos algunas de las maneras básicas que los químicos utilizan para describir y explicar la reactividad química, por esa razón proporcionaremos una base para comprender las reacciones específicas que se discutirán en los capítulos subsecuentes. Temas como polaridad de los enlaces, comportamiento de las moléculas ácido-base y los enlaces de hidrógeno son una parte particularmente importante de estos fundamentos.

2.1 Enlaces covalentes polares: electronegatividad

Hasta ahora hemos tratado los enlaces químicos como iónicos o covalentes; por ejemplo, el enlace en el cloruro de sodio es iónico, porque el sodio transfiere un electrón al cloro para formar iones Na^+ y Cl^-, los cuales se mantienen juntos en el sólido a través de atracciones electrostáticas entre cargas opuestas; sin embargo, el enlace C$-$C en el etano es covalente. Los dos átomos de carbono comparten por igual los dos electrones del enlace, lo que resulta en una distribución electrónica simétrica en el enlace; sin embargo, la mayor parte de los enlaces ni son totalmente iónicos ni totalmente covalentes, sino que están entre los dos extremos; a tales enlaces se les conoce como **enlaces covalentes polares**, lo que significa que los electrones de enlace son más fuertemente atraídos por un átomo que por el otro, lo que lleva a que la distribución electrónica entre los átomos sea asimétrica **(figura 2.1)**.

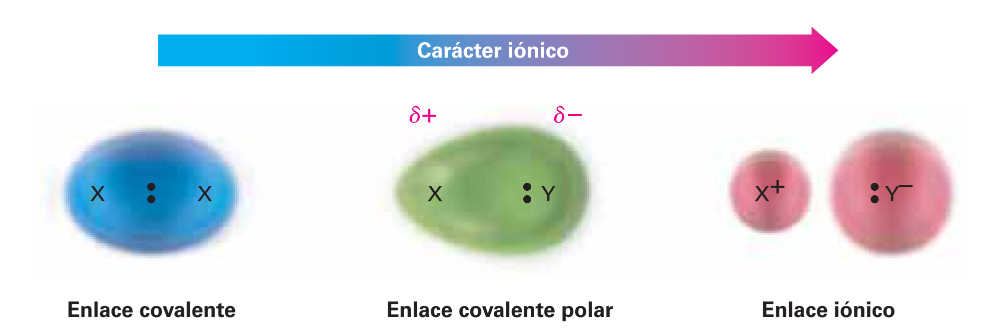


Figura 2.1 El continuo en el enlace de covalente a iónico es el resultado de una distribución inequitativa de los electrones de enlace entre átomos. El símbolo δ (letra griega delta minúscula), significa carga *parcial*, sea positiva (δ+), para el átomo pobre en electrones, o negativa ($\delta-$), para el átomo rico en electrones.

La polaridad del enlace es debida a las diferencias en la **electronegatividad (EN)**, la habilidad intrínseca de un átomo para atraer a los electrones compartidos en un enlace covalente. Como se muestra en la **figura 2.2**, las electronegatividades están basadas en una escala arbitraria, con el flúor como el más electronegativo (EN = 4.0), y el cesio el menos (EN = 0.7). Los metales en el lado izquierdo de la tabla periódica atraen débilmente electrones y tienen electronegatividades bajas, mientras que los halógenos y otros no metales reactivos en el lado derecho de la tabla periódica atraen electrones fuertemente y tienen electronegatividades altas. El carbono, el elemento más importante de los compuestos orgánicos, tiene un valor de electronegatividad de 2.5.

H 2.1																	He
Li 1.0	Be 1.6											B 2.0	C 2.5	N 3.0	O 3.5	F 4.0	Ne
Na 0.9	Mg 1.2											Al 1.5	Si 1.8	P 2.1	S 2.5	Cl 3.0	Ar
K 0.8	Ca 1.0	Sc 1.3	Ti 1.5	V 1.6	Cr 1.6	Mn 1.5	Fe 1.8	Co 1.9	Ni 1.9	Cu 1.9	Zn 1.6	Ga 1.6	Ge 1.8	As 2.0	Se 2.4	Br 2.8	Kr
Rb 0.8	Sr 1.0	Y 1.2	Zr 1.4	Nb 1.6	Mo 1.8	Tc 1.9	Ru 2.2	Rh 2.2	Pd 2.2	Ag 1.9	Cd 1.7	In 1.7	Sn 1.8	Sb 1.9	Te 2.1	I 2.5	Xe
Cs 0.7	Ba 0.9	La 1.0	Hf 1.3	Ta 1.5	W 1.7	Re 1.9	Os 2.2	Ir 2.2	Pt 2.2	Au 2.4	Hg 1.9	Tl 1.8	Pb 1.9	Bi 1.9	Po 2.0	At 2.1	Rn

Figura 2.2 Valores y tendencias de electronegatividad; por lo general, la electronegatividad aumenta de izquierda a derecha a través de la tabla periódica y disminuye de arriba abajo. Los valores están en una escala arbitraria, con F = 4.0 y Cs = 0.7; los elementos en color **rojo** son los más electronegativos, los de color **amarillo** lo son medianamente y los **verdes** son menos electronegativos.

Como regla general, los enlaces entre átomos cuyas electronegatividades difieren por menos de 0.5 son covalentes no polares, los enlaces entre átomos cuyas electronegatividades difieren entre 0.5 a 2 son covalentes polares y los enlaces entre átomos cuyas electronegatividades difieren en más de 2 son iónicos en gran medida; por ejemplo, los enlaces carbono-hidrógeno son relativamente no polares porque el carbono (EN = 2.5) y el hidrógeno (EN = 2.1), tienen electronegatividades similares; en contraste, los enlaces entre el carbono y los elementos *más* electronegativos, tales como el oxígeno (EN = 3.5), y el nitrógeno (EN = 3.0) están polarizados, por lo que los electrones del enlace se apartan del carbono y van hacia el átomo electronegativo. Esto deja al carbono con una carga parcial positiva, representada por $\delta+$ y el átomo electronegativo con una carga parcial negativa, $\delta-$ (δ es la letra griega delta minúscula); un ejemplo es el enlace C−O en el metanol, CH_3OH **(figura 2.3a)**. Los enlaces entre el carbono y los elementos *menos* electronegativos están polarizados, por lo que el carbono porta una carga parcial negativa y el otro átomo porta una carga parcial positiva. Un ejemplo es el enlace C-Li en el metil litio, CH_3Li **(figura 2.3b)**.

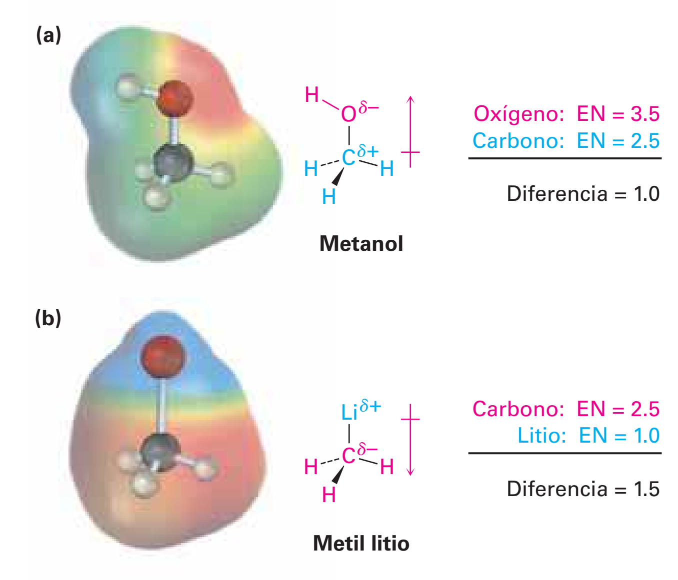


Figura 2.3 **(a)** El metanol, CH_3OH, tiene un enlace covalente polar C − O y **(b)** el metil litio, CH_3Li, tiene un enlace covalente polar C−Li. Las representaciones generadas por computadora, llamadas mapas de potencial electrostático, utilizan colores para mostrar las distribuciones de carga calculadas, con un intervalo de **rojo (rico en electrones: δ−)**, a **azul (pobre en electrones: δ+)**.

Nótese que se utiliza una flecha cruzada ⟼ en las representaciones de metanol y metil litio en la figura 2.3 para indicar la dirección de la polaridad en el enlace. Por convención, *los electrones se desplazan en dirección de la flecha*; la cola de la flecha (la cual parece un signo más) es pobre en electrones $\delta+$ y la cabeza de la flecha es rica en electrones ($\delta-$).

Nótese también en la figura 2.3 que las distribuciones de carga calculadas en las moléculas pueden mostrarse visualmente utilizando los llamados *mapas de potencial electrostático*, los cuales utilizan colores para indicar regiones que son ricas en electrones (rojo; $\delta-$),y pobres en electrones (azul; $\delta+$). En el metanol, el oxígeno porta una carga parcial negativa que se ilumina en rojo, mientras que los átomos de carbono e hidrógeno portan cargas parciales positivas y se iluminan en azul-verde. En el metil litio, el litio porta una carga parcial positiva (azul), mientras que los átomos de carbono e hidrógeno portan cargas parciales negativas (rojo); los mapas de potencial electrostático son útiles porque muestran rápidamente en las moléculas los átomos ricos y pobres en electrones. A lo largo del libro haremos uso de estos mapas y veremos numerosos ejemplos de cómo está relacionada la estructura electrónica con la reactividad química.

Cuando hablamos de la capacidad de un átomo para polarizar un enlace, por lo regular utilizamos el término *efecto inductivo* y un **efecto inductivo** simplemente es el desplazamiento de electrones en un enlace σ como respuesta a la electronegatividad de los átomos cercanos. Los metales como el litio y el magnesio donan electrones inductivamente mientras que los no metales reactivos, tales como oxígeno y nitrógeno, inductivamente retirar electrones. Los efectos inductivos desempeñan una función importante en la comprensión de la reactividad química y los utilizaremos varias veces a lo largo de este libro para explicar una variedad de fenómenos químicos.

Problema 2.1

En cada una de las siguientes parejas, ¿cuál es el elemento más electronegativo?

(a) Li o H **(b)** B o Br **(c)** Cl o I **(d)** C o H

Problema 2.2

Use la convención $\delta+/\delta-$ para indicar la dirección de la polaridad esperada para cada uno de los enlaces indicados.

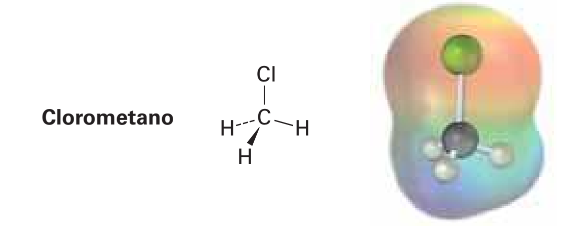
(a) H_3C–Cl **(b)** H_3C–NH_2 **(c)** H_2N–H
(d) H_3C–SH **(e)** H_3C–MgBr **(f)** H_3C–F

Problema 2.3

Use los valores de electronegatividad mostrados en la figura 2.2 para clasificar de menos polar a más polar los siguientes enlaces: H_3C-Li, H_3C-K, H_3C-F, $H_3C-MgBr$, H_3C-OH.

Problema 2.4

Observe el siguiente mapa de potencial electrostático del clorometano e indique la dirección de polarización del enlace C−Cl:



2.2 Enlaces covalentes polares: momentos dipolares

Como los enlaces individuales con frecuencia son polares, también lo son las moléculas en su conjunto. La polaridad molecular resulta a partir de la suma vectorial de todas las polaridades de los enlaces individuales y el aporte de los pares de electrones no enlazados en la molécula. En la práctica, las sustancias fuertemente polares usualmente son solubles en disolventes polares como el agua, mientras que las sustancias no polares son insolubles en ella.

La polaridad molecular neta se mide por una cantidad denominada *momento dipolar* y puede concebirse como sigue: suponga que hay un centro de masa de todas las cargas positivas (núcleos) en una molécula y un centro de masa de todas las cargas negativas (electrones), si estos dos centros no coinciden, entonces la molécula tiene una polaridad neta.

El **momento dipolar**, μ (letra griega mu), se define como la magnitud de la carga Q en cualquier extremo del dipolo molecular, multiplicada por la distancia r entre las cargas, $\mu = Q \times r$. Los momentos dipolares se expresan en *debyes* (D), donde 1 D = 3.336×10^{-30} coulomb metro (C · m) en unidades del SI; por ejemplo, la unidad de carga en un electrón es de 1.60×10^{-19} C, por tanto, si una carga positiva y una carga negativa estuvieran separadas por 100 pm (un poco menos que la longitud de un enlace covalente promedio), el momento dipolar sería 1.60×10^{-29} C · m o 4.80 D.

$$\mu = Q \times r$$

$$\mu = (1.60 \times 10^{-19}\ \text{C})(100 \times 10^{-12}\ \text{m})\left(\frac{1\ \text{D}}{3.336 \times 10^{-30}\ \text{C} \cdot \text{m}}\right) = 4.80\ \text{D}$$

Los valores de los momentos dipolares para algunas sustancias comunes se dan en la tabla 2.1. De los compuestos que se muestran en la tabla, el cloruro de sodio tiene el mayor momento dipolar (9.00 D) dado que es iónico. Aun las moléculas pequeñas como el agua (μ = 1.85 D), el metanol (CH_3OH; μ = 1.70 D) y el amoniaco (μ = 1.47 D), tienen momentos dipolares considerables, debido a que contienen átomos electrone-

gativamente fuertes (oxígeno y nitrógeno), y porque las tres moléculas tienen pares de electrones no enlazados. Los pares de electrones no enlazados en el átomo de oxígeno y el átomo de nitrógeno sobresalen en el espacio alejándose de los núcleos con carga positiva, llevando a una separación considerable de cargas y haciendo una gran contribución al momento dipolar.

Agua (μ = 1.85 D)

Metanol (μ = 1.70 D)

Amoniaco (μ = 1.47 D)

Tabla 2.1 Momentos dipolares de algunos compuestos

Compuesto	Momento dipolar (D)	Compuesto	Momento dipolar (D)
NaCl	9.00	NH_3	1.47
CH_2O	2.33	CH_3NH_2	1.31
CH_3Cl	1.87	CO_2	0
H_2O	1.85	CH_4	0
CH_3OH	1.70	CH_3CH_3	0
CH_3CO_2H	1.70	Benceno	0
CH_3SH	1.52		

En contraste con el agua, el metanol, el amoniaco y las otras sustancias en la tabla 2.1, el dióxido de carbono, el metano, el etano y el benceno tienen momentos dipolares iguales a cero. Debido a las estructuras simétricas de estas moléculas, las polaridades de los enlaces individuales y las contribuciones de pares de electrones no enlazados se cancelan exactamente.

O=C=O

Dióxido de carbono (μ = 0)

Metano (μ = 0)

Etano (μ = 0)

Benceno (μ = 0)

Predicción de la dirección de un momento dipolar

Ejemplo resuelto 2.1

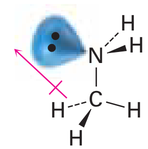
Haga una representación tridimensional de la metilamina, CH_3NH_2, una sustancia responsable del olor del pescado descompuesto y muestre la dirección de su momento dipolar (μ = 1.31).

Estrategia

Busque un par de electrones no enlazados e identifique cualquier átomo con una electronegatividad considerablemente diferente a la del carbono. (Por lo común, esto significa O, N, F, Cl o Br). La densidad electrónica se desplazará en la dirección de los átomos electronegativos y de los pares de electrones no enlazados.

Solución

La metilamina contiene un átomo de nitrógeno electronegativo con un par de electrones no enlazados. Por tanto, el momento dipolar apunta generalmente de $-CH_3$ hacia el par no enlazado.



Metilamina
(μ = 1.31)

Problema 2.5

El etilen glicol, $HOCH_2CH_2OH$, tiene un momento dipolar igual a cero, aun cuando los enlaces carbono-oxígeno están fuertemente polarizados y el oxígeno tiene dos pares de electrones no enlazados. Explique.

Problema 2.6

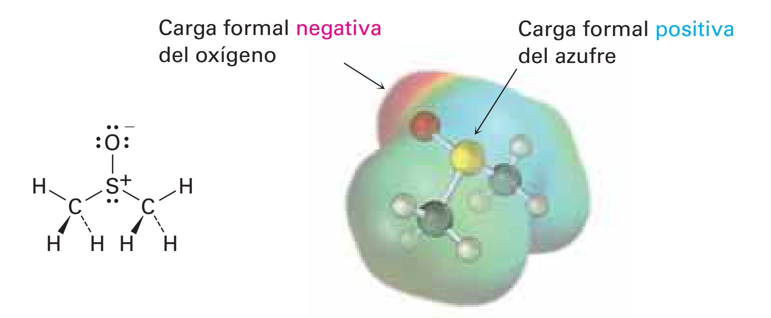
Haga una representación tridimensional de las siguientes moléculas y pronostique cuál tiene un momento dipolar, si espera un momento dipolar, muestre su dirección.

(a) $H_2C = CH_2$ **(b)** $CHCl_3$ **(c)** CH_2Cl_2 **(d)** $H_2C = CCl_2$

2.3 Cargas formales

El concepto de asignar *cargas formales* a átomos específicos en una molécula está muy relacionado con las ideas de polaridad de enlace y momento dipolar, en particular para átomos que tienen un número de enlaces aparentemente “anormal”; por ejemplo, véase el sulfóxido de dimetilo (CH_3SOCH_3), un disolvente utilizado comúnmente para preservar a bajas temperaturas líneas de células biológicas. El átomo de azufre en el sulfóxido de dimetilo tiene tres enlaces en lugar de los dos usuales y una carga formal positiva. En contraste, el átomo de oxígeno tiene un enlace en lugar de los dos usuales y una carga formal negativa. Nótese que un mapa de potencial electrostático del sul-

fóxido de dimetilo muestra al oxígeno como negativo (rojo) y al azufre como relativamente positivo (azul), de acuerdo con las cargas formales.



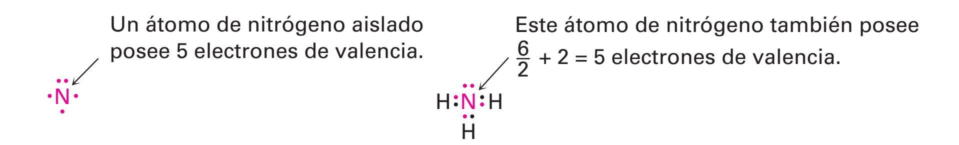
Sulfóxido de dimetilo

Como el nombre sugiere, las cargas formales son un formalismo y no implican la presencia de cargas iónicas reales en una molécula, más bien es un instrumento para la "contabilidad" de los electrones y pueden pensarse de la siguiente manera: se forma un enlace covalente típico cuando cada átomo dona un electrón; aunque ambos átomos comparten los electrones de enlace, para fines de contabilidad, cada átomo puede seguir considerándose como "poseedor" de un electrón, por ejemplo, en el metano el átomo de carbono posee un electrón en cada uno de los cuatro enlaces C−H, para un total de cuatro. Debido a que un átomo de carbono aislado y neutro tiene cuatro electrones de valencia, y puesto que un átomo de carbono en el metano sigue poseyendo cuatro, el átomo de carbono en el metano es neutro y no tiene carga formal.

Un átomo de carbono aislado posee 4 electrones de valencia

Un átomo de carbono aislado posee $\frac{8}{2}$ = 4 electrones de valencia

Lo mismo es verdadero para el átomo de nitrógeno en el amoniaco, el cual tiene tres enlaces covalentes N−H y dos electrones sin enlazar (un par no enlazado). El nitrógeno atómico tiene cinco electrones de valencia y el nitrógeno del amoniaco también tiene cinco —uno en cada uno de los tres enlaces N−H compartidos más dos en el par no enlazado—, por tanto, el átomo de nitrógeno en el amoniaco no tiene carga formal.



La situación es diferente en el sulfóxido de dimetilo; el azufre atómico tiene seis electrones de valencia, pero el azufre en el sulfóxido de dimetilo posee sólo *cinco* —uno en cada uno de los dos enlaces sencillos S−C, uno en el enlace sencillo S−O y dos en un par no enlazado—; por tanto, el átomo de azufre ha perdido formalmente un electrón y en consecuencia tiene una carga positiva. Un cálculo parecido para el átomo de oxígeno muestra que ha ganado formalmente un electrón y tiene una carga negativa; el oxígeno atómico tiene seis electrones de valencia, pero el oxígeno en el sulfóxido de dimetilo tiene siete, uno en el enlace O−S y dos en cada uno de los tres pares no enlazados.

Para el azufre:

Electrones de valencia para el azufre	= 6
Electrones de enlace para el azufre	= 6
Electrones no enlazados para el azufre	= 2
Carga formal = 6 − 6/2 − 2	= +1

Para el oxígeno:

Electrones de valencia para el oxígeno	= 6
Electrones de enlace para el oxígeno	= 2
Electrones no enlazados para el oxígeno	= 6
Carga formal = 6 − 2/2 − 6	= −1

Para expresar los cálculos de una manera general, la **carga formal** en un átomo es igual al número de electrones de valencia en un átomo neutro y aislado menos el número de electrones que posee este átomo en una molécula. A su vez, el número de electrones en un átomo enlazado es igual a la mitad del número de electrones de enlace más los pares de electrones no enlazados.

$$\textbf{Carga formal} = \left(\begin{array}{c}\text{Número de electrones}\\ \text{de valencia en un}\\ \text{átomo libre}\end{array}\right) - \left(\begin{array}{c}\text{Número de electrones}\\ \text{de valencia en un átomo}\\ \text{enlazado}\end{array}\right)$$

$$= \left(\begin{array}{c}\text{Número de electrones}\\ \text{de valencia en un}\\ \text{átomo libre}\end{array}\right) - \left(\frac{\text{Número de electrones de enlace}}{2}\right) - \left(\begin{array}{c}\text{Número de}\\ \text{electrones no}\\ \text{enlazados}\end{array}\right)$$

En la tabla 2.2 se da un resumen de las cargas formales que se encuentran comúnmente y las situaciones de enlace en las cuales ocurren. Aunque son sólo una herramienta de "contabilidad", las cargas formales a menudo proveen pistas acerca de la reactividad química, por lo que es útil poder identificarlas y calcularlas correctamente.

Tabla 2.2 Un resumen de las cargas formales comunes

Átomo	C	C	C	N	N	O	O	S	S	P
Estructura	—Ċ— (3 enlaces, 1 electrón)	—C⁺— (3 enlaces)	—C̈⁻— (3 enlaces, 1 par)	N⁺ (4 enlaces)	—N̈⁻— (2 enlaces, 2 pares)	—Ö⁺— (3 enlaces, 1 par)	—Ö:⁻ (1 enlace, 3 pares)	—S̈⁺— (3 enlaces, 1 par)	—S̈:⁻ (1 enlace, 3 pares)	P⁺ (4 enlaces)
Electrones de valencia	4	4	4	5	5	6	6	6	6	5
Número de enlaces	3	3	3	4	2	3	1	3	1	4
Número de electrones sin enlazar	1	0	2	0	4	2	6	2	6	0
Carga formal	0	+1	−1	+1	−1	+1	−1	+1	−1	+1

Problema 2.7

Calcule las cargas formales para los átomos diferentes al hidrógeno en las siguientes moléculas:

(a) Diazometano, $H_2C{=}N{=}\ddot{N}{:}$ **(b)** Óxido de acetonitrilo, $H_3C{-}C{\equiv}N{-}\ddot{\underset{\cdot\cdot}{O}}{:}$

(c) Isocianuro de metilo, $H_3C{\equiv}N{=}C{:}$

Problema 2.8

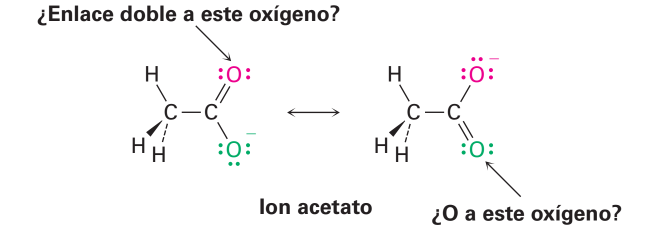
Los grupos de fosfato orgánico se encuentran comúnmente en moléculas biológicas; calcule las cargas formales en los cuatro átomos de O en el dianión fosfato de metilo.

$$\left[H_3C{-}\ddot{\underset{\cdot\cdot}{O}}{-}\underset{\underset{:\underset{\cdot\cdot}{O}:}{|}}{\overset{\overset{:O:}{||}}{P}}{-}\ddot{\underset{\cdot\cdot}{O}}{:} \right]^{2-}$$

Ion fosfato de metilo

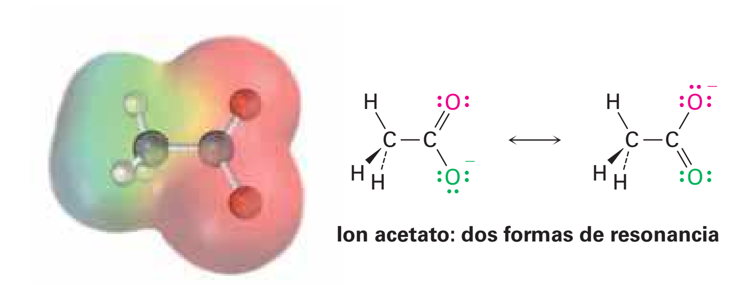
2.4 Resonancia

La mayor parte de las sustancias pueden representarse sin dificultad por las estructuras de enlace-línea de Kekulé que hemos utilizado hasta ahora, pero en algunas ocasiones surge un problema interesante; por ejemplo, veamos al ion acetato. Cuando dibujamos una estructura de enlace-línea para el acetato, necesitamos mostrar un enlace doble para un oxígeno y un enlace sencillo para el otro; pero, ¿cuál oxígeno es cuál? ¿Debemos dibujar un enlace doble al oxígeno “superior” y un enlace sencillo al oxígeno “inferior”, o viceversa?



Ion acetato

Aunque los dos átomos de oxígeno en el ion acetato aparecen diferentes en las estructuras de enlace-línea, los experimentos muestran que son equivalentes; por ejemplo, ambos enlaces carbono-oxígeno tienen 127 pm de longitud, a la mitad entre la longitud de un enlace sencillo C–O típico (135 pm) y un enlace doble C=O típicos (120 pm). En otras palabras, *ninguna* de las dos estructuras para el acetato es correcta por sí misma, y la verdadera estructura es intermedia entre las dos, y un mapa de potencial electrostático muestra que ambos átomos de oxígeno comparten la carga negativa y tienen densidades electrónicas iguales (rojo).

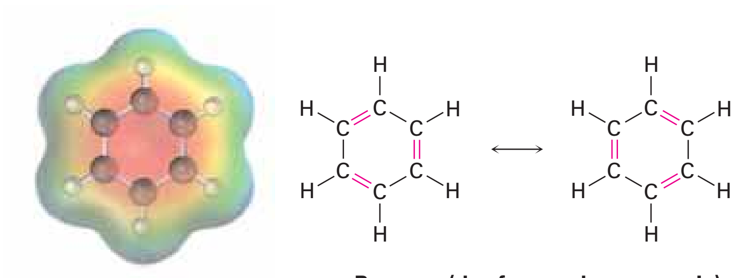


Ion acetato: dos formas de resonancia

Se llaman **formas resonantes** a las dos estructuras individuales de enlace-línea para el acetato y su relación especial de resonancia se indica con la flecha con doble cabeza entre ellas. *La única diferencia entre las formas de resonancia es la posición de los electrones* π *y los electrones de valencia sin enlazar*; los átomos por sí mismos ocupan exactamente el mismo lugar en ambas formas resonantes, las conexiones entre los átomos son las mismas y las formas tridimensionales de las formas resonantes son las mismas.

Una buena manera de pensar acerca de las formas resonantes es comprender que una sustancia como el ion acetato no es distinta de cualquier otra, porque el acetato no brinca hacia atrás y hacia adelante entre las dos formas resonantes, pasando parte del tiempo viéndose como una y parte del tiempo viéndose como la otra. Más bien, el acetato tiene una sola estructura que no cambia que es un **híbrido de resonancia** de las dos formas individuales y tiene características de ambas. El único "problema" con el acetato es que no podemos representarlo con precisión utilizando una estructura de enlace-línea familiar, las estructuras de enlace-línea no funcionan bien para los híbridos de resonancia; sin embargo, la dificultad se encuentra en la *representación* del acetato en papel, no con el acetato por sí mismo.

La resonancia es un concepto extremadamente útil al cual recurriremos en numerosas ocasiones a lo largo del resto del libro; por ejemplo, veremos en el capítulo 15 que los seis enlaces carbono-carbono en los también llamados compuestos *aromáticos*, tales como el benceno, son equivalentes y que el benceno se representa mejor como un híbrido de dos formas resonantes. Aunque cada forma resonante individual parece implicar que el benceno tiene alternadamente enlaces sencillos y dobles, ninguna forma es correcta por sí misma. La verdadera estructura del benceno es un híbrido de las dos formas individuales y los seis enlaces carbono-carbono son equivalentes. Esta distribución simétrica de los electrones alrededor de la molécula es evidente en un mapa de potencial electrostático.



Benceno (dos formas de resonancia)

2.5 Reglas para las formas de resonancia

Cuando se manejan por primera vez las formas de resonancia, es de utilidad tener un conjunto de lineamientos que describan cómo representarlas e interpretarlas. Las siguientes reglas pueden ser útiles.

REGLA 1

Las formas de resonancia individuales son imaginarias, no reales. La estructura real es una combinación, o híbrido de resonancia, de las diferentes formas. Las especies como el ion acetato y el benceno no son diferentes de cualquier otra, ya que tienen estructuras únicas que no cambian hacia adelante o hacia atrás entre las formas de resonancia; la única diferencia entre éstas y otras sustancias está en la forma en la que deben ser representadas en el papel.

IDEAS *clave*

Pruebe sus conocimientos de las Ideas clave respondiendo los ejercicios al final del capítulo marcados con ▲.

REGLA 2

Las formas de resonancia difieren únicamente en la posición de sus electrones π o sin enlazar. Ni la posición ni la hibridación de cualquier átomo cambia de una forma de resonancia a otra; por ejemplo en el ion acetato el átomo de carbono presenta hibridación sp^2 y los átomos de oxígeno permanecen exactamente en la misma posición en ambas formas de resonancia, y sólo difieren de una forma a otra las posiciones de los electrones π en el enlace C=O y los pares de electrones no enlazados en el oxígeno. Este movimiento de electrones de una estructura de resonancia a otra puede indicarse utilizando flechas curvas. *Una flecha curva siempre indica el movimiento de electrones, no el movimiento de átomos.* Una flecha muestra que un par de electrones se mueve *de* un átomo o enlace en la cola de la flecha *al* átomo o enlace en la cabeza de la flecha.

La flecha curva roja indica que un par de electrones no enlazado se mueve del átomo superior de oxígeno para formar parte de un enlace C=O.

La nueva forma de resonancia tiene un enlace doble aquí...

Simultáneamente, los dos electrones del enlace C=O se mueven hacia el átomo de oxígeno inferior para convertirse en un par no enlazado.

y tiene un par de electrones no enlazado aquí.

La situación con el benceno es similar a la del acetato y como se muestra con las flechas curvas, los electrones π en los enlaces dobles se mueven, pero los átomos de carbono e hidrógeno permanecen en el mismo sitio.

REGLA 3

No tienen que ser equivalentes las diferentes formas de resonancia de una sustancia, por ejemplo, en el capítulo 22 veremos que los compuestos como la acetona, que contiene un enlace C=O, pueden convertirse en su anión a través de una reacción con una base fuerte; el anión resultante tiene dos formas de resonancia. Una forma contiene el enlace doble carbono-*oxígeno* y tiene una carga negativa en el *carbono;* la otra contiene un enlace doble carbono-*carbono* y tiene una cara negativa en el *oxígeno.* Aun cuando las dos formas de resonancia no son equivalentes, ambas contribuyen al híbrido de resonancia total.

Esta forma de resonancia tiene la carga negativa en el carbono.

Esta forma de resonancia tiene la carga negativa en el oxígeno.

Base

Acetona

Anión acetona
(dos formas de resonancia)

Cuando dos formas de resonancia no son equivalentes, la estructura real del híbrido de resonancia está más cercana a la forma más estable que a la forma menos estable. De esta manera, podemos esperar que la verdadera estructura del anión acetona esté más cercana a la forma que coloca la carga negativa en un átomo de oxígeno electronegativo que a la forma que coloca la carga en un átomo de carbono.

REGLA 4

Las formas de resonancia obedecen a las reglas de valencia normales. Una forma de resonancia es como cualquier otra estructura: la regla del octeto se sigue aplicando a los átomos de los grupos principales, por ejemplo, una de las siguientes estructuras para el ion acetato no es una forma de resonancia válida debido a que el átomo de carbono tiene cinco enlaces y diez electrones de valencia:

10 electrones en este carbono

Ion acetato

Forma de resonancia no válida

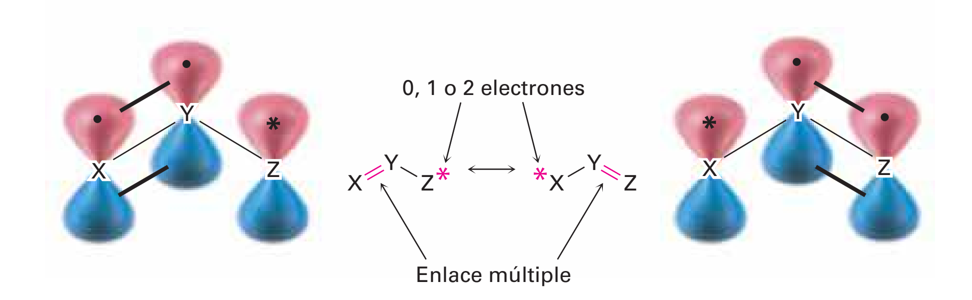
REGLA 5

El híbrido de resonancia es más estable que cualquier forma de resonancia individual. En otras palabras, la resonancia lleva a la estabilidad y, generalmente hablando, es más estable una sustancia cuanto mayor sea el número de formas de resonancia, porque los electrones se distribuyen sobre una parte más grande de la molécula y están más cercanos a más núcleos; por ejemplo, veremos en el capítulo 15 que el anillo de benceno es más estable de lo que cabría esperar debido a la resonancia.

2.6 Representación de las formas de resonancia

Regresemos a las formas de resonancia del ion acetato y del anión acetona vistas en la sección anterior. El patrón considerado allí es uno común que lleva a una técnica

útil para representar formas de resonancia; en general, *cualquier agrupación de tres átomos con un orbital p en cada átomo tiene dos formas de resonancia.*



Los átomos X, Y y Z en la estructura general podrían ser C, N, O, P o S, y el asterisco (*) podría significar que está vacío el orbital *p* en el átomo Z, que contiene un solo electrón o que contiene un par de electrones no enlazados. Las dos formas de resonancia difieren simplemente por el intercambio de la posición del enlace múltiple y del asterisco de un extremo de la agrupación de tres átomos a otro.

Pueden generarse de manera sistemática formas de resonancia aprendiendo a reconocer dentro de grandes estructuras tales agrupaciones de tres átomos; por ejemplo, veamos al anión producido cuando se remueve el H^+ de la 2,4-pentanodiona por reacción con una base, ¿cuántas estructuras de resonancia tiene el anión resultante?

Base

2,4-Pentanodiona

El anión 2,4 pentanodiona tiene un par de electrones no enlazado y una carga formal negativa en el átomo de carbono central, al lado de un enlace C=O a la izquierda. Por lo regular se pueden representar dos estructuras de resonancia para la agrupación O=C–C:−.

Par de electrones no enlazado

Enlace doble

Enlace doble

Como hay un enlace C=O a la izquierda del par no enlazado y existe un segundo enlace C=O a la derecha, podemos representar un total de tres estructuras de resonancia para el anión 2,4-pentanodiona.

Representación de formas de resonancia para un anión

Ejemplo resuelto 2.2

Dibuje tres formas de resonancia para el ion carbonato, CO_3^{2-}.

Ion carbonato

Estrategia

Busque una o más agrupaciones de tres átomos que contengan un enlace múltiple al lado de un átomo con un orbital *p*, luego intercambie las posiciones del enlace múltiple y los electrones en el orbital *p*. En el ion carbonato, cada uno de los enlaces sencillos de los átomos de oxígeno con sus pares no enlazados y carga negativa están al lado del enlace doble C=O, dando la agrupación O=C —O:⁻.

Solución

Intercambiando la posición del enlace doble y un par no enlazado de electrones en cada agrupación se generan tres estructuras de resonancia.

Agrupaciones de tres átomos

Representación de formas de resonancia para un radical

Ejemplo resuelto 2.3

Dibuje tres formas de resonancia para el radical pentadienilo, donde un *radical* es una sustancia que contiene un solo electrón no apareado en uno de sus orbitales, representado por un punto (·).

Electrón no apareado

Radical pentadienilo

Estrategia

Encuentre las agrupaciones de tres átomos que contengan un enlace múltiple al lado de un orbital *p*.

Solución

El electrón no apareado está en un átomo de carbono al lado del enlace C=C, dando una agrupación de tres átomos común que tiene dos formas de resonancia.

Agrupación de tres átomos

En la segunda forma de resonancia, el electrón no apareado está al lado de otro enlace doble, dando otra agrupación de tres átomos que lleva a otra forma de resonancia.

Agrupación de tres átomos

Por tanto, las tres formas de resonancia para el radical pentadienilo son:

Problema 2.9

¿Cuáles de los siguientes pares de estructuras representan formas de resonancia y cuáles no? Explique.

(a)

(b)

Problema 2.10

Represente el número indicado de formas de resonancia para cada una de las siguientes especies:

(a) El anión fosfato de metilo, $CH_3OPO_3^{2-}$(3)

(b) El anión nitrato, NO_3^-(3)

(c) El catión alilo, $H_2C{=}CH{-}CH_2^+$ (2)

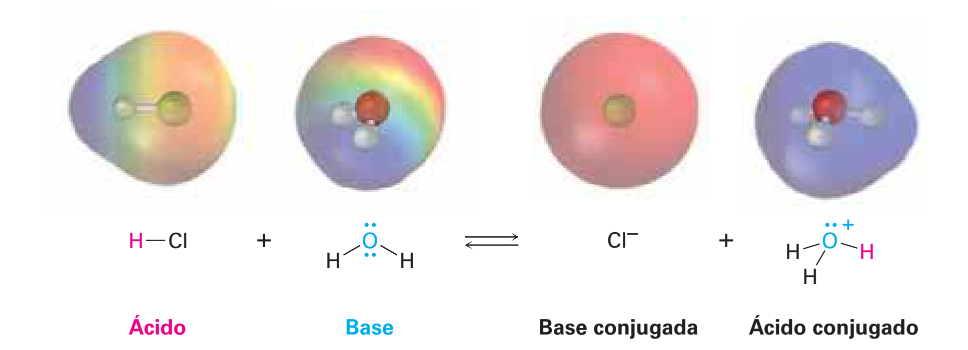
(d) El anión benzoato (4)

2.7 Ácidos y bases: la definición de Brønsted-Lowry

Otro concepto importante relacionado con la electronegatividad y la polaridad es el de *acidez* y *basicidad*. De hecho, veremos que la mayor parte de las moléculas de la química orgánica pueden explicarse a través de su comportamiento ácido-base. Podría

recordar de un curso de química general que hay dos definiciones de acidez utilizadas frecuentemente: la *definición de Brønsted-Lowry* y la *definición de Lewis*. Veremos la definición de Brønsted-Lowry en esta y las siguientes tres secciones y después abordaremos la definición de Lewis en la **sección 2.11**.

Un ácido de **Brønsted-Lowry** es una sustancia que dona un ion hidrógeno o protón (H^+), y una **base de Brønsted-Lowry** es una sustancia que acepta un protón. (El nombre *protón* también se usa como un sinónimo del ion hidrógeno, H^+, debido a que la pérdida del electrón de valencia de un átomo de hidrógeno neutro deja únicamente el núcleo del hidrógeno, un protón.) Por ejemplo, cuando se disuelve cloruro de hidrógeno gaseoso en agua, una molécula polar de HCl actúa como un ácido y dona un protón, mientras que la molécula de agua actúa como una base y acepta al protón, produciendo ion hidronio (H_3O^+) y ion cloruro (Cl^-). Esta y otras reacciones ácido-base son reversibles, por lo que se escriben con flechas dobles, directa e inversa.



El ion hidronio, el producto que resulta cuando la base H_2O gana un protón, se llama **ácido conjugado de la base** y el ion cloruro, el producto que resulta cuando el ácido HCl pierde un protón, se llama **base conjugada del ácido**. Otros ácidos minerales comunes como el H_2SO_4 y el HNO_3 se comportan de manera similar a como lo hacen los ácidos orgánicos como el ácido acético, CH_3CO_2H.

En forma general,

$$\text{H—A} + \text{:B} \rightleftharpoons \text{:A}^- + \text{H—B}^+$$

Ácido	Base	Ácido conjugado	Base conjugada

Por ejemplo:

$$\text{H}_3\text{C—C(=O)—}\ddot{\text{O}}\text{—H} + {}^-\text{:}\ddot{\text{O}}\text{—H} \rightleftharpoons \text{H}_3\text{C—C(=O)—}\ddot{\text{O}}\text{:}^- + \text{H—}\ddot{\text{O}}\text{—H}$$

Ácido	Base	Base conjugada	Ácido conjugado

$$\text{H—}\ddot{\text{O}}\text{—H} + \text{H—}\ddot{\text{N}}\text{H—H} \rightleftharpoons \text{H—}\ddot{\text{O}}\text{:}^- + \text{H—N}^+\text{H}_2\text{—H}$$

Ácido	Base	Base conjugada	Ácido conjugado

Obsérvese que dependiendo de las circunstancias, el agua puede actuar como un ácido o como una base. En la reacción del HCl, el agua es una base que acepta el protón para obtener el ion hidronio, H_3O^+; sin embargo, en la reacción con el amoniaco, NH_3, el agua es un ácido que dona un protón para obtener el aion amonio, NH_4^+, y el ion hidróxido, HO^-.

Problema 2.11

El ácido nítrico (HNO_3), reacciona con el amoniaco (NH_3) para producir nitrato de amonio, escriba la reacción e identifique el ácido, la base, el ácido conjugado producido y la base conjugada producida.

2.8 Ácidos y bases fuertes

Los ácidos difieren en su habilidad para donar el H^+; los ácidos fuertes como el HCl reaccionan casi por completo con el agua, mientras que los más débiles como el ácido acético (CH_3CO_2H) apenas reaccionan. La fuerza exacta de un ácido dado, HA, en disolución acuosa se describe utilizando la **constante de acidez (K_a)** para la disociación de equilibrio del ácido. Recordando de un curso de química general que la concentración del disolvente se ignora en la expresión de equilibrio y que los corchetes [ ] que encierran una sustancia indican que la concentración de esa especie se da en moles por litro, M.

$$HA + H_2O \rightleftharpoons A^- + H_3O^+$$

$$K_a = \frac{[H_3O^+][A^-]}{[HA]}$$

Los ácidos fuertes tienen sus equilibrios hacia la derecha, por tanto, tienen constantes de acidez mayores, mientras que los ácidos débiles tienen sus equilibrios hacia la izquierda y tienen constantes de acidez menores. El intervalo de valores de la K_a para diferentes ácidos es enorme, desde 10^{15} para los ácidos más fuertes hasta alrededor de 10^{-60} para los más débiles. Los ácidos inorgánicos comunes como el H_2SO_4, el HNO_3 y el HCl tienen K_a en el intervalo de 10^2 a 10^9, mientras que los ácidos orgánicos tienen K_a en el intervalo de 10^{-5} a 10^{-15}. A medida que vaya adquiriendo experiencia, desarrollará un sentido de cuáles ácidos son “fuertes” y cuáles son “débiles” (recordando siempre que los términos son relativos).

Por convención, las fuerzas de ácidos generalmente se expresan utilizando valores de pK_a en lugar de valores de K_a, donde la **pK_a** es el logaritmo común negativo de la K_a:

$$pK_a = -\log K_a$$

Un ácido *fuerte* (de mayor K_a), tiene un pK_a *menor*, y un ácido *débil* (de menor K_a), tiene un pK_a *mayor*. La tabla 2.3 muestra una lista de los pK_a de algunos ácidos comunes en orden de su fuerza. En el apéndice B se da una tabla más detallada.

Tabla 2.3 Fuerza relativa de algunos ácidos comunes y sus bases conjugadas

	Ácido	Nombre	pK_a	Base conjugada	Nombre	
Ácido débil	CH_3CH_2OH	Etanol	16.00	$CH_3CH_2O^-$	Ion etóxido	Base fuerte
	H_2O	Agua	15.74	HO^-	Ion hidróxido	
	HCN	Ácido cianhídrico	9.31	CN^-	Ion cianuro	
	$H_2PO_4^-$	Ion dihidrógeno fosfato	7.21	HPO_4^{2-}	Ion hidrógeno fosfato	
	CH_3CO_2H	Ácido acético	4.76	$CH_3CO_2^-$	Ion acetato	
	H_3PO_4	Ácido fosfórico	2.16	$H_2PO_4^-$	Ion dihidrógeno fosfato	
	HNO_3	Ácido nítrico	−1.3	NO_3^-	Ion nitrato	
Ácido fuerte	HCl	Ácido clorhídrico	−7.0	Cl^-	Ion cloruro	Base débil

Obsérvese que el valor de pK_a mostrado en la tabla 2.3 para el agua es de 15.74, el cual resulta del siguiente cálculo. Debido a que el agua está en el ácido y en el disolvente, la expresión de equilibrio es

$$\underset{\text{(ácido)}}{H_2O} + \underset{\text{(disolvente)}}{H_2O} \rightleftharpoons OH^- + H_3O^+$$

$$K_a = \frac{[H_3O^+][A^-]}{[HA]} = \frac{[H_3O^+][OH^-]}{[H_2O]} = \frac{[1.0 \times 10^{-7}][1.0 \times 10^{-7}]}{[55.4]} = 1.8 \times 10^{-16}$$

$$pK_a = 15.74$$

El numerador en esta expresión es también la llamada constante de producto iónico para el agua, $K_w = [H_3O^+][OH^-] = 1.00 \times 10^{-14}$, y el denominador es la concentración molar del agua pura $[H_2O] = 55.4$ M a 25 °C. El cálculo es artificial ya que la concentración del agua en el "disolvente" es ignorada mientras que la concentración del agua en el "ácido" no lo es; sin embargo, esto es muy útil para hacer una comparación del agua con otros ácidos débiles en una base similar.

En la tabla 2.3 obsérvese también que hay una relación inversa entre la fuerza de un ácido y la fuerza de su base conjugada; esto es, que un ácido *fuerte* tiene una base conjugada *débil*, y un ácido *débil* tiene una base conjugada *fuerte*. Para comprender esta relación, piense acerca de lo que sucede con el hidrógeno ácido en una reacción ácido-base; un ácido fuerte es aquel que pierde fácilmente un H^+, lo que significa que su base conjugada tiene poca afinidad hacia el H^+ y, por tanto, es una base débil. Un ácido débil difícilmente pierde un H^+, lo que significa que su base conjugada tiene gran afinidad hacia el H^+ y, por tanto, es una base fuerte; por ejemplo, el HCl es un ácido fuerte, lo que significa que el Cl^- sostiene débilmente al H^+, es decir, es una base débil. Por otra parte, el agua es un ácido débil, lo que significa que el OH^- sostiene con firmeza al H^+ y es una base fuerte.

Problema 2.12

El aminoácido fenilalanina tiene un p*Ka* = 1.83 y el triptófano tiene un p*Ka* = 2.83, ¿cuál es el ácido más fuerte?

Fenilalanina
(pK_a = 1.83)

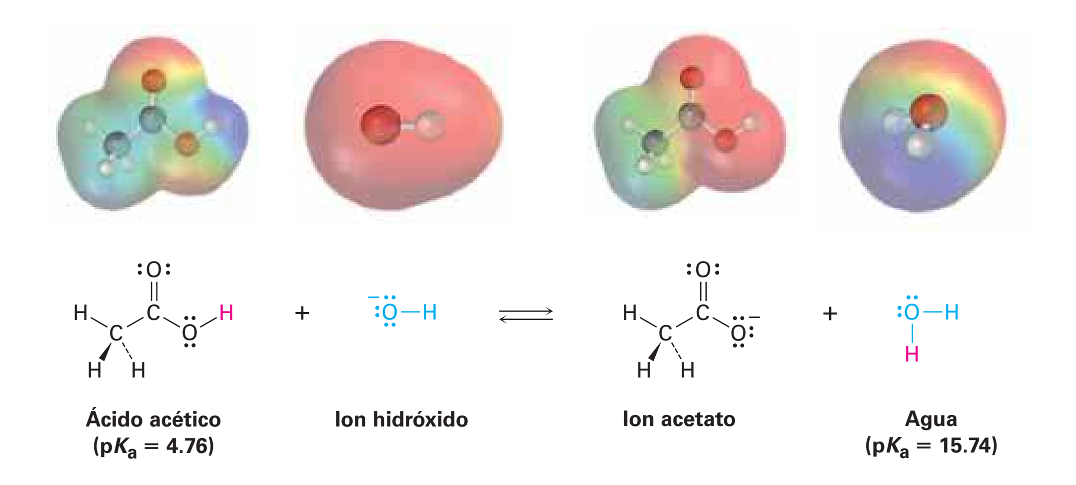
Triptófano
(pK_a = 2.83)

Problema 2.13

El ion amida, H_2N^-, es una base mucho más fuerte que el ion hidróxido, HO^-. ¿Cuál es el ácido más fuerte, NH_3 o H_2O? Explique.

2.9 Predicción de las reacciones ácido-base a partir de los valores de pK_a

Las listas de valores de pK_a como las de la tabla 2.3 y el apéndice B son útiles para predecir cómo se efectuará una determinada reacción ácido-base, porque el H^+ siempre irá *del* ácido más fuerte *a* la base más fuerte. Es decir, un ácido donará un protón a la base conjugada de un ácido más débil, y la base conjugada de un ácido más débil removerá el protón de un ácido más fuerte; por ejemplo, partiendo de que el agua (pK_a = 15.74), es un ácido más débil que el ácido acético (pK_a = 4.76), el ion hidróxido sostiene más firmemente un protón que el ion acetato, por tanto, el ion hidróxido reaccionará con el ácido acético, CH_3CO_2H, para producir el ion acetato y H_2O.



Otra manera de predecir la reactividad ácido-base es recordando que el ácido conjugado producido en una reacción ácido-base debe ser más débil y menos reactivo que el ácido inicial, y la base conjugada producida debe ser más débil y menos reactiva

que la base inicial; por ejemplo, en la reacción del ácido acético con el ion hidróxido, el ácido conjugado producido (H_2O) es más débil que el ácido inicial (CH_3CO_2H), y la base conjugada producida ($CH_3CO_2^-$), es más débil que la base inicial (OH^-).

$$\underset{\text{Ácido fuerte}}{CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH} + \underset{\text{Base fuerte}}{HO^-} \rightleftharpoons \underset{\text{Ácido débil}}{HOH} + \underset{\text{Base débil}}{CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}O^-}$$

Predicción de ácidos fuertes a partir de valores de pK_a

Ejemplo resuelto 2.4

El agua tiene un $pK_a = 15.74$ y el acetileno tiene un $pK_a = 25$. ¿Cuál es el ácido más fuerte? ¿Reacciona el ion hidróxido con el acetileno en gran medida?

$$\underset{\text{Acetileno}}{H{-}C{\equiv}C{-}H} + OH^- \xrightarrow{?} H{-}C{\equiv}C{:}^- + H_2O$$

Estrategia

Al comparar los dos ácidos, es más fuerte el que tiene el menor pK_a, por tanto, el agua es un ácido más fuerte que el acetileno y dona más fácilmente el H^+.

Solución

Debido a que el agua es un ácido más fuerte y dona más fácilmente el H^+ que el acetileno, el ion HO^- debe tener menor afinidad por el H^+ que la que tiene el ion $HC{\equiv}C{:}^-$. En otras palabras, el anión de acetileno es una base más fuerte que el ion hidróxido y la reacción no procederá como está escrita.

Cálculo de K_a a partir de pK_a

Ejemplo resuelto 2.5

De acuerdo con la información en la tabla 2.3, el ácido acético tiene un $pK_a = 4.76$, ¿cuál es su K_a?

Estrategia

Partiendo de que el pK_a es el logaritmo negativo de K_a, es necesario utilizar una calculadora con una función ANTILOG o INV LOG. Introduzca el valor del pK_a (5.76), cambie el signo (−4.76) y encuentre el antilog (1.74×10^{-5}).

Solución

$K_a = 1.74 \times 10^{-5}$.

Problema 2.14

¿Sucederán tal como están escritas algunas de las siguientes reacciones, de acuerdo con la información en la tabla 2.3?

(a) $HCN + CH_3CO_2^-\,Na^+ \xrightarrow{?} Na^+\,^-CN + CH_3CO_2H$

(b) $CH_3CH_2OH + Na^+\,^-CN \xrightarrow{?} CH_3CH_2O^-\,Na^+ + HCN$

Problema 2.15

El amoniaco, NH_3 tiene un p$K_a \approx 36$ y la acetona tiene un p$K_a = 19$. ¿Sucederá la siguiente reacción en gran medida?

$$CH_3COCH_3 + Na^{+}\,{}^{-}{:}\ddot{N}H_2 \xrightarrow{?} CH_3COCH_2{:}^{-}\ Na^{+} + \ddot{N}H_3$$

Acetona

Problema 2.16

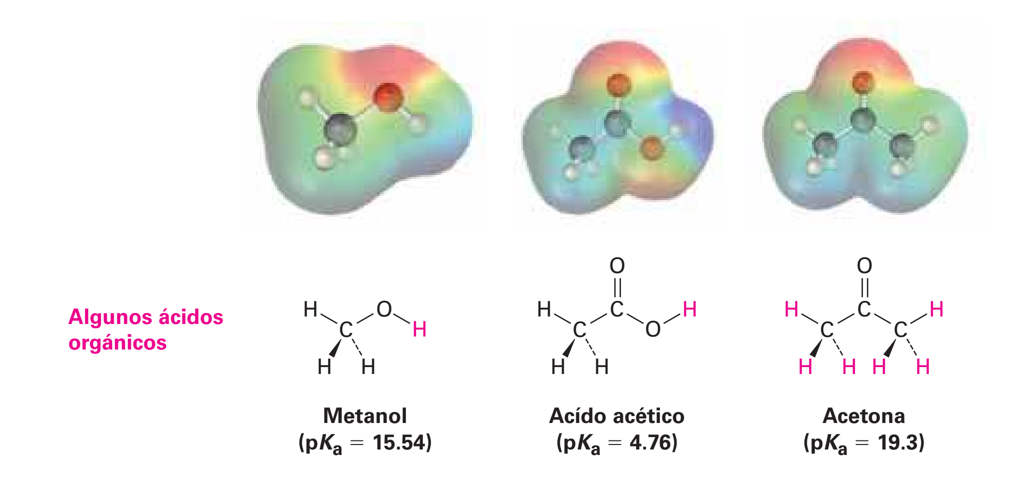
¿Cuál es la K_a del HCN si su p$K_a = 9.31$?

2.10 Ácidos orgánicos y bases orgánicas

Muchas de las reacciones que veremos en futuros capítulos incluyendo prácticamente todas las reacciones biológicas involucran ácidos orgánicos y bases orgánicas; aunque ahora es muy pronto para introducirnos en los detalles de estos procesos, podría mantener en mente las siguientes generalidades a medida que vaya avanzando en sus estudios.

Ácidos orgánicos

Los ácidos orgánicos se caracterizan por la presencia de un átomo de hidrógeno polarizado positivamente (azul en los mapas de potencial electrostático) y son de dos tipos principales: aquellos ácidos como el metanol y el ácido acético que contienen un átomo de hidrógeno unido a un átomo de oxígeno electronegativo (O−H) y aquellos como la acetona **(sección 2.5)**, que contienen un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono al lado de un enlace C=O (O=C−C−H).



El metanol contiene un enlace O−H y es un ácido débil; el ácido acético también contiene un enlace O−H y es un ácido un poco más fuerte; en ambos casos la acidez se debe al hecho de que la base conjugada resultante de la pérdida del H^+ se estabiliza porque su carga negativa se encuentra en el muy electronegativo átomo de oxígeno.

Además, la base conjugada del ácido acético está estabilizada por resonancia **(secciones 2.4 y 2.5)**.

$H_3C{-}\ddot{O}{-}H \xrightarrow{-H^+} H_3C{-}\ddot{O}{:}^-$

El anión está estabilizado por tener carga negativa en un átomo altamente electronegativo.

$CH_3C(=O)OH \xrightarrow{-H^+} CH_3C(=O)O^- \longleftrightarrow CH_3C(O^-)=O$

El anión está estabilizado por tener carga negativa en un átomo altamente electronegativo y por resonancia.

La acidez de la acetona y de otros compuestos con enlaces C=O se debe al hecho de que la base conjugada resultante de la pérdida de H^+ se estabiliza por resonancia; además, una de las formas de resonancia estabiliza la carga negativa al colocarla en un átomo de oxígeno electronegativo.

$CH_3C(=O)CH_3 \xrightarrow{-H^+} CH_3C(=O)CH_2^- \longleftrightarrow CH_3C(O^-)=CH_2$

El anión está estabilizado por resonancia y por tener carga negativa en un átomo altamente electronegativo.

En la **figura 2.4** se muestran los mapas de potencial electrostático de las bases conjugadas del metanol, del ácido acético y de la acetona; como es de esperar, las tres muestran una cantidad sustancial de carga negativa (rojo) en el oxígeno.

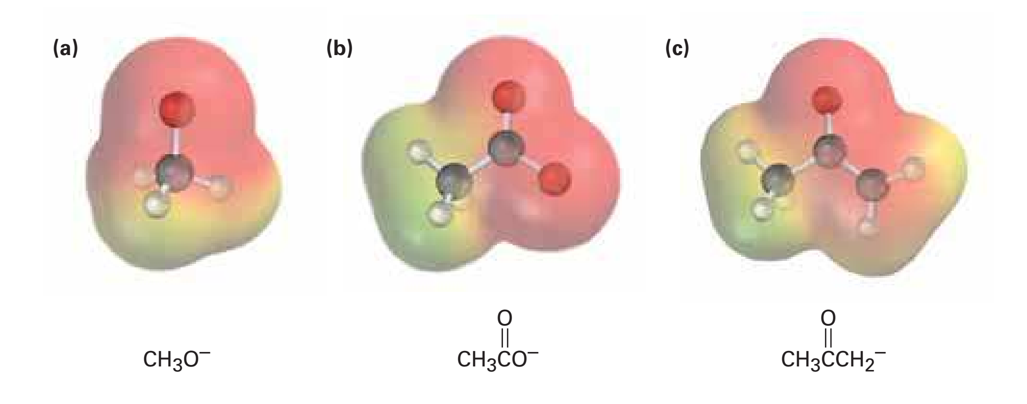


Figura 2.4 Mapas de potencial electrostático para las bases conjugadas de **(a)** el metanol, **(b)** el ácido acético y **(c)** la acetona; los átomos de oxígeno electronegativos estabilizan la carga negativa en las tres.

Los compuestos llamados *ácidos carboxílicos*, los cuales contienen el grupo funcional $-CO_2H$, se encuentran abundantemente en todos los organismos vivos y están involucrados en casi todas las vías metabólicas; son ejemplos el ácido acético, el ácido pirúvico y el ácido cítrico. Podríamos señalar que en el pH típico de 7.3 que se encuentra dentro de las células, los ácidos carboxílicos están generalmente disociados y existen como aniones carboxilato $-CO_2^-$.

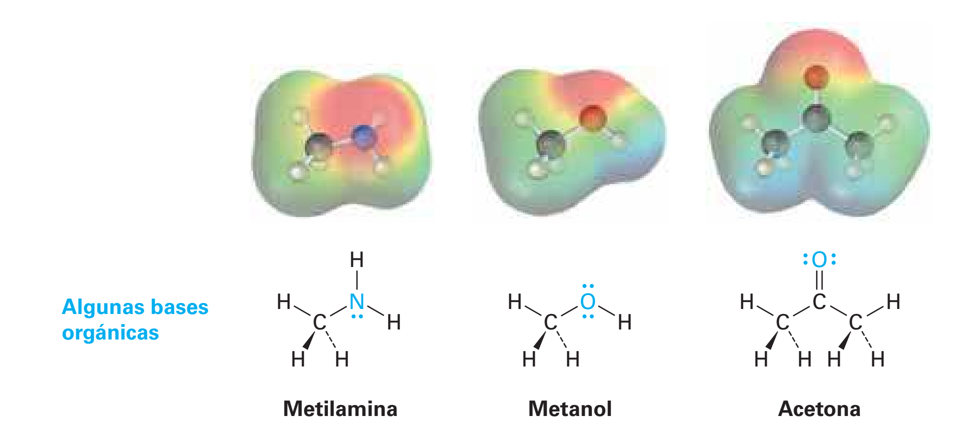
$H_3C{-}C(=O){-}OH$ — **Ácido acético**

$H_3C{-}C(=O){-}C(=O){-}OH$ — **Ácido pirúvico**

$HO_2C{-}CH_2{-}C(OH)(CO_2H){-}CH_2{-}CO_2H$ — **Ácido cítrico**

Bases orgánicas

Las bases orgánicas se caracterizan por la presencia de un átomo (rojizo en los mapas de potencial electrostático) con un par de electrones no enlazado que pueden enlazar al H^+. Los compuestos que contienen nitrógeno como la metilamina son las bases orgánicas más comunes y participan en casi todas las rutas metabólicas, pero los compuestos que contienen oxígeno también pueden actuar como bases cuando reaccionan con un ácido lo suficientemente fuerte. Nótese que algunos compuestos que contienen oxígeno pueden actuar como ácidos o como bases dependiendo de las circunstancias, de igual manera que el agua; por ejemplo, el metanol y la acetona actúan como *ácidos* cuando donan un protón pero actúan como *bases* cuando su átomo de oxígeno acepta un protón.



En el capítulo 26 veremos que las sustancias conocidas como *aminoácidos*, se llaman de esta manera porque son aminas ($-NH_2$), y ácidos carboxílicos ($-CO_2H$), y son las estructuras primas a partir de las cuales se obtienen las proteínas presentes en todos los organismos vivos; las proteínas se componen de veinte aminoácidos diferentes, la alanina es un ejemplo. Es interesante que la alanina y otros aminoácidos existen sobre todo en una forma doblemente cargada llamada *zwitterion* o ion dipolar, en lugar de una forma sin carga; la forma de zwitterion surge porque los aminoácidos tienen sitios ácidos y básicos dentro de la misma molécula y por tanto experimentan una reacción ácido-base interna.

$$H_2N-CH(CH_3)-C(=O)OH \rightleftharpoons H_3\overset{+}{N}-CH(CH_3)-C(=O)O^-$$

Alanina (forma sin carga) — **Alanina (forma zwitterion o ion dipolar)**

2.11 Ácidos y bases: la definición de Lewis

La definición de Lewis de ácidos y bases es más amplia y abarca más que la definición de Brønsted-Lowry porque no se limita a las sustancias que aceptan o donan sólo protones. Un **ácido de Lewis** es una sustancia que *acepta un par de electrones*, y una **base de Lewis** es una sustancia que *dona un par de electrones*; el par de electrones donados se comparte entre el ácido y la base en un enlace covalente.

Orbital lleno

Orbital vacío

B + A ⟶ B—A

Base de Lewis

Ácido de Lewis

Ácidos de Lewis y el formalismo de la flecha curva

El hecho de que un ácido de Lewis sea capaz de aceptar un par de electrones significa que debe tener un orbital vacío de baja energía o un enlace polar con el hidrógeno para poder donar el H^+ (el cual tiene un orbital 1*s* vacío). Por tanto, la definición de Lewis de acidez incluye varias especies además del H^+; por ejemplo, varios cationes metálicos como el Mg^{2+} son ácidos de Lewis porque aceptan un par de electrones cuando forman un enlace con una base. También veremos en capítulos posteriores que ciertas reacciones metabólicas comienzan con una reacción ácido-base entre el Mg^{2+} como un ácido de Lewis y un ion difosfato o trifosfato orgánico como la base de Lewis.

Mg^{2+} + (ion organodifosfato) ⟶ (complejo con Mg^{2+})

Ácido de Lewis

Base de Lewis (un ion organodifosfato)

Complejo ácido-base

De la misma manera, compuestos de elementos del grupo 3A, como el BF_3 y el $AlCl_3$ son ácidos de Lewis porque tienen orbitales de valencia sin llenar y pueden aceptar pares de electrones de las bases de Lewis, como se muestra en la **figura 2.5**; de manera similar, varios compuestos de metales de transición como $TiCl_4$, $FeCl_3$, $ZnCl_2$ y $SnCl_4$ son ácidos de Lewis.

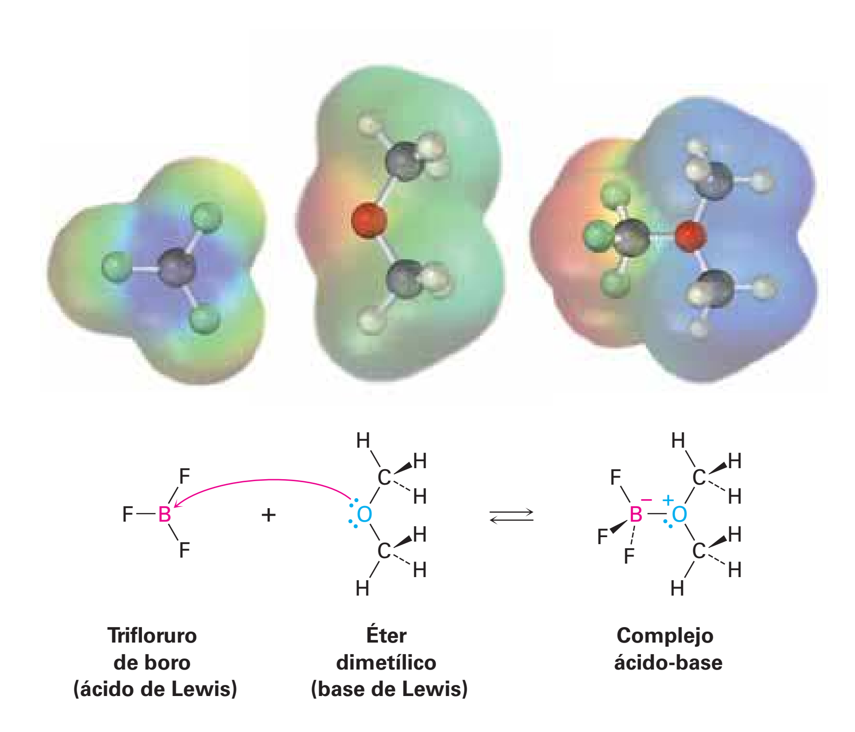
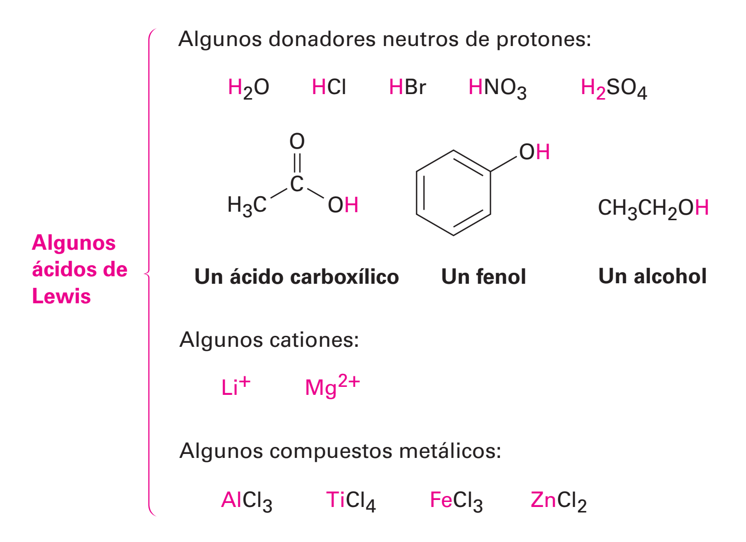


Figura 2.5 La reacción de trifluoruro de boro, un ácido de Lewis, con éter dimetílico, una base de Lewis. El ácido de Lewis acepta un par de electrones y la base de Lewis dona un par de electrones sin enlazar. Nótese cómo se indica con una flecha curva el movimiento de electrones *de* la base de Lewis *al* ácido de Lewis. Nótese también cómo en los mapas de potencial electrostático el boro se vuelve **más negativo** después de la reacción debido a que ha ganado electrones y el átomo de oxígeno se vuelve **más positivo**, porque ha donado electrones.

Obsérvese de cerca la reacción ácido-base en la figura 2.5 y nótese cómo se muestra. El éter dimetílico, la base de Lewis, dona un par de electrones a un orbital de valencia vacío del átomo de boro en el BF_3, un ácido de Lewis; se utilizan flechas curvas para mostrar la dirección del par de electrones que va de la base al ácido, de la misma manera en la que se utilizaron flechas curvas en la **sección 2.5** para mostrar la dirección del electrón que va de una estructura de resonancia a otra. *Una flecha curva siempre significa que un par de electrones se mueve de un átomo en la cola de la flecha a un átomo en la cabeza de la flecha*. Utilizaremos esta notación de flecha curva en los siguientes capítulos de este libro para indicar el flujo de electrones durante las reacciones.

A continuación se muestran otros ejemplos de ácidos de Lewis:



Bases de Lewis

La definición de Lewis de una base como un compuesto con un par de electrones no enlazado que puede utilizarse para enlazar un ácido de Lewis es similar a la definición de Brønsted-Lowry; por tanto el H_2O, con sus dos pares de electrones no enlazados en el oxígeno, actúa como una base de Lewis al donar un par de electrones a un H^+ en la formación del ion hidronio, H_3O^+.

$$Cl{-}H + :\ddot{O}H_2 \rightleftharpoons H{-}\overset{+}{O}H_2: + Cl^-$$

Ácido — Base — Ion hidronio

En un sentido más general, la mayor parte de los compuestos orgánicos que contienen oxígeno o nitrógeno pueden actuar como bases de Lewis porque tienen pares de electrones no enlazados. Un compuesto de oxígeno divalente tiene dos pares de electrones no enlazados y un compuesto de nitrógeno trivalente tiene un par de electrones no enlazado. Obsérvese en los siguientes ejemplos que algunos compuestos pueden actuar como ácidos y como bases, al igual que el agua. Los alcoholes y los ácidos

carboxílicos actúan como ácidos cuando donan un H+ pero como bases cuando su átomo de oxígeno acepta un H^+.

Algunas bases de Lewis

$CH_3CH_2\ddot{O}H$ **Un alcohol**

$CH_3\ddot{O}CH_3$ **Un éter**

CH_3CH (C=O) **Un aldehído**

CH_3CCH_3 (C=O) **Una cetona**

CH_3CCl (C=O) **Un cloruro ácido**

CH_3COH (C=O) **Un ácido carboxílico**

CH_3COCH_3 (C=O) **Un éster**

CH_3CNH_2 (C=O) **Una amida**

$CH_3\ddot{N}CH_3$ / CH_3 **Una amina**

$CH_3\ddot{S}CH_3$ **Un sulfuro**

$CH_3O{-}P(=O)(O^-){-}O{-}P(=O)(O^-){-}O{-}P(=O)(O^-){-}O^-$ **Un ion organotrifosfato**

Nótese en la lista anterior de bases de Lewis que algunos compuestos como los ácidos carboxílicos, los ésteres y las amidas, tienen más de un átomo con un par de electrones no enlazado y, por tanto, pueden reaccionar en más de un sitio; por ejemplo, el ácido acético se puede protonar tanto en el átomo de oxígeno unido doblemente o en el átomo de oxígeno unido de forma sencilla, por lo general en estos casos la reacción ocurre sólo una vez, y se forma el más estable de los dos posibles productos de protonación. Para el ácido acético, la protonación por reacción con ácido sulfúrico tiene lugar sobre el oxígeno unido doblemente debido a que el producto está estabilizado por dos formas de resonancia.

$H_3C{-}C(=O){-}OH \xrightleftharpoons{H_2SO_4} H_3C{-}C(=O^+H){-}OH \longleftrightarrow H_3C{-}C(OH){=}O^+H$

Ácido acético (base)

[$H_3C{-}C(=O){-}O^+H_2$ ***No formado***]

Uso de flechas curvas para mostrar el flujo de electrones

Ejemplo resuelto 2.6

Utilizando flechas curvas, muestre cómo puede actuar el acetaldehído, CH_3CHO, como una base de Lewis.

Estrategia

Una base de Lewis dona un par de electrones a un ácido de Lewis, por tanto, necesitamos localizar los pares de electrones no enlazados en el acetaldehído y utilizar una flecha curva para mostrar el movimiento de un par hacia el átomo de H del ácido.

Solución

$$H_3C{-}CH{=}\ddot{O}{:} \;+\; H{-}A \;\rightleftharpoons\; H_3C{-}CH{=}\overset{+}{O}{-}H \;+\; :A^-$$

Acetaldehído

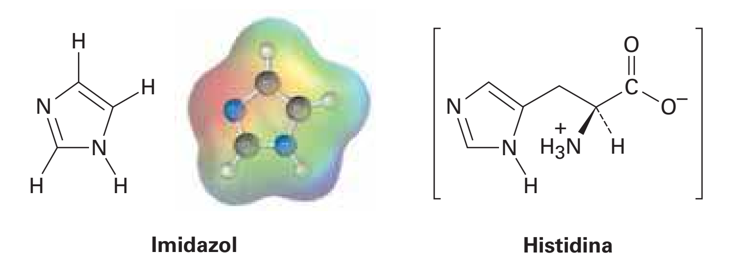
Problema 2.17

Utilizando flechas curvas, muestre cómo las especies en el inciso **(a)** pueden actuar como bases de Lewis en sus reacciones con HCl y muestre cómo las especies en el inciso **(b)** pueden actuar como ácidos de Lewis en sus reacciones con OH^-.

(a) CH_3CH_2OH, $HN(CH_3)_2$, $P(CH_3)_3$ **(b)** H_3C^+, $B(CH_3)_3$, $MgBr_2$

Problema 2.18

El imidazol forma parte de la estructura del aminoácido histidina y puede actuar como ácido y como base.



Imidazol **Histidina**

(a) Obsérvese el mapa de potencial electrostático del imidazol e identifique el átomo de hidrógeno más ácido y el átomo de nitrógeno más básico.

(b) Dibuje las estructuras para las formas de resonancia de los productos que resultan cuando el imidazol es protonado por un ácido y desprotonado por una base.

2.12 Interacciones no covalentes entre moléculas

Cuando piensan acerca de la reactividad química, los químicos usualmente enfocan su atención sobre los enlaces, las interacciones covalentes entre los átomos *dentro* de moléculas individuales; sin embargo, también son importantes, en particular en biomoléculas grandes como proteínas y ácidos nucleicos, una variedad de interacciones *entre* moléculas que afectan en forma intensa las propiedades moleculares. En forma colectiva se llaman *fuerzas intermoleculares, fuerzas de van der Waals* o **interacciones no covalentes**, también son de varios tipos diferentes: fuerzas dipolo-dipolo, fuerzas de dispersión y enlaces por puentes de hidrógeno.

Las *fuerzas dipolo–dipolo* ocurren entre moléculas polares como resultado de interacciones electrostáticas entre dipolos. Las fuerzas pueden ser atractivas o repulsivas, dependiendo de la orientación de las moléculas: atractivas cuando están juntas cargas

distintas y repulsivas cuando están juntas cargas iguales. La geometría atractiva es de menor energía y por tanto predominante **(figura 2.6)**.

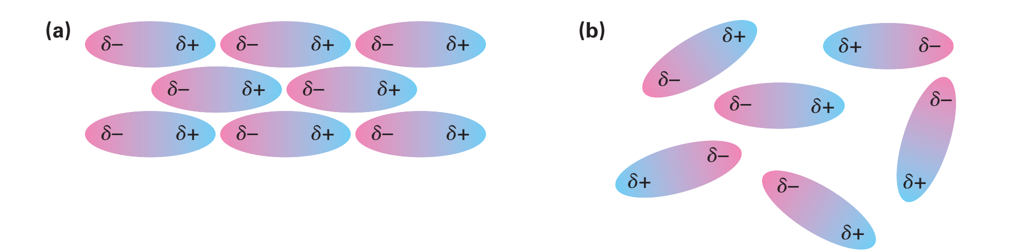


Figura 2.6 Las fuerzas dipolo-dipolo ocasionan que las moléculas polares **(a)** se atraigan una a la otra cuando se orientan con cargas diferentes juntas pero **(b)** se repelen una a la otra cuando se orientan con cargas iguales juntas.

Las *fuerzas de dispersión* ocurren entre todas las moléculas vecinas y surgen porque la distribución electrónica dentro de las moléculas está cambiando constantemente, y aunque uniforme en una base de tiempo promedio, la distribución electrónica aun en las moléculas no polares tiende a ser no uniforme en cualquier instante. Un lado de la molécula puede tener, por casualidad, un ligero exceso de electrones en relación con el lado opuesto, dando a la molécula un dipolo temporal; este dipolo temporal en una molécula ocasiona que una molécula cercana adopte un dipolo temporal opuesto, con el resultado de que se induce una pequeña atracción entre las dos **(figura 2.7)**. Los dipolos temporales moleculares tienen sólo una existencia fugaz y están en constante cambio, pero sus efectos acumulativos son con frecuencia lo suficientemente fuertes como para causar que una sustancia sea líquida o sólida en lugar de gaseosa.

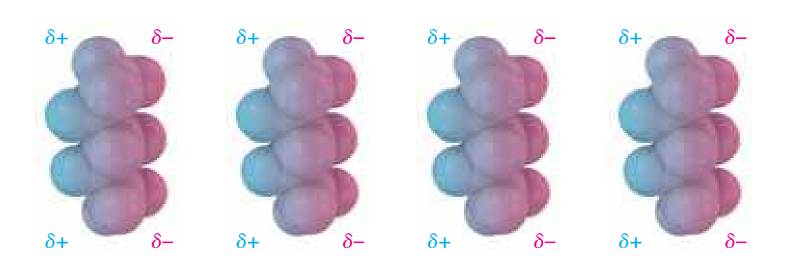
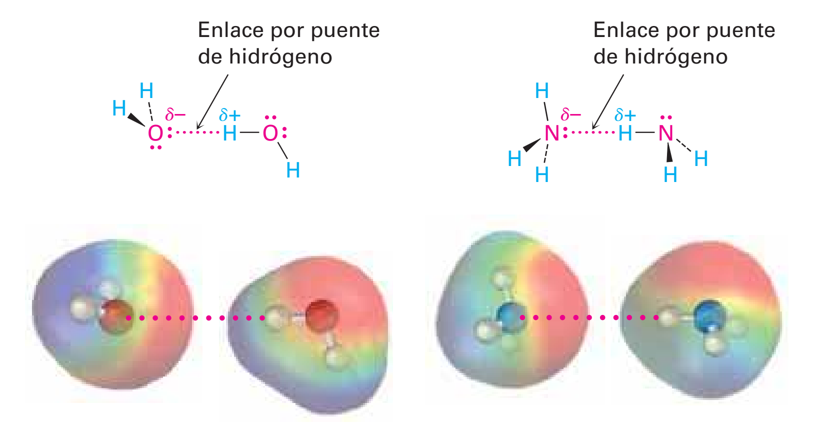
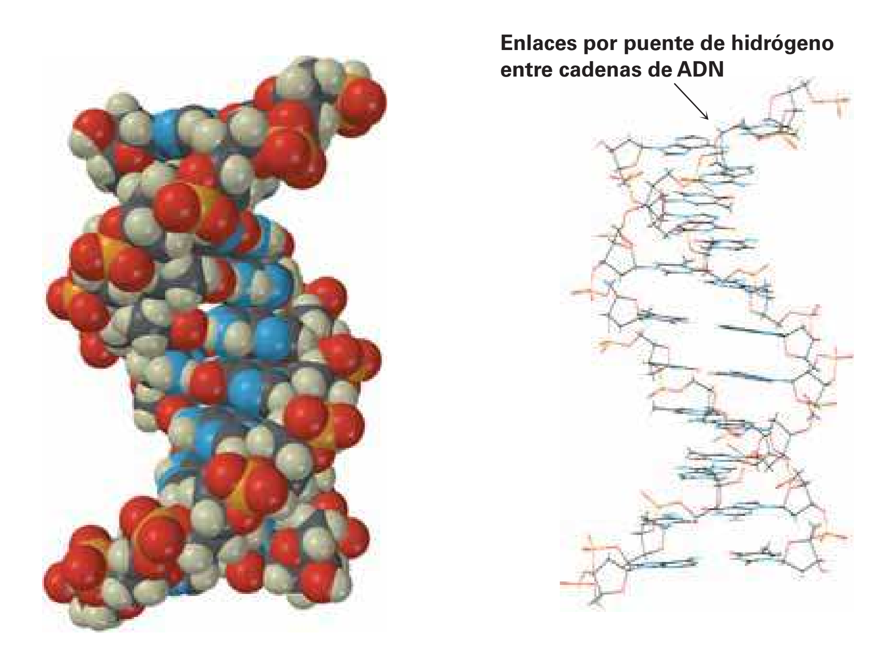


Figura 2.7 Como se muestran en estos modelos del pentano, C_5H_{12}, las fuerzas de dispersión atractivas en moléculas no polares son causadas por dipolos temporales.

Quizá la más importante de las interacciones no covalentes en las moléculas biológicas es el **enlace por puente de hidrógeno** (o enlace de hidrógeno), una interacción atractiva entre un átomo de hidrógeno enlazado a un átomo de O o de N electronegativo y un par de electrones sin compartir en otro átomo de O o de N. En esencia, un enlace por puente de hidrógeno es una interacción dipolo-dipolo fuerte que involucra enlaces polarizados O−H y N−H. Los mapas de potencial electrostático del agua y del amoniaco muestran claramente los hidrógenos polarizados positivamente (azul) y los oxígenos y nitrógenos polarizados negativamente (rojos).



Los enlaces por puente de hidrógeno tienen enormes consecuencias para los organismos vivos, porque ocasionan que el agua sea un líquido en lugar de un gas a temperaturas ordinarias, mantienen las enzimas en las formas necesarias para la catálisis de reacciones biológicas y ocasionan que las cadenas del ácido desoxirribonucleico (ADN) se apareen y se enrollen en la doble hélice que almacena la información genética.



Un segmento del ácido desoxirribonucleico

Otro punto antes de dejar el tema de interacciones no covalentes: los bioquímicos con frecuencia utilizan los términos *hidrófilo*, que significa "amante del agua" para describir una sustancia que se disuelve en agua, e *hidrófobo*, que significa "temeroso del agua", para describir una sustancia que no se disuelve en agua. Las sustancias hidrófilas como el azúcar de mesa, usualmente tienen un número de cargas iónicas o grupos −OH polares en su estructura, por lo que son atraídas fuertemente por el agua porque forman enlaces por puentes de hidrógeno. Las sustancias hidrófobas como el aceite vegetal, no tienen grupos que forman enlaces por puente de hidrógeno, por lo que su atracción por el agua está limitada a fuerzas de dispersión débiles.

Problema 2.19

De las dos vitaminas A y C, una es hidrófila y soluble en agua y la otra es hidrófoba y soluble en grasa. ¿Cuál es cuál?

H_3C CH_3 CH_3 CH_3 CH_2OH CH_3

Vitamina A
(retinol)

CH_2OH H HO O O HO OH

Vitamina C
(ácido ascórbico)

UNA MIRADA MÁS PROFUNDA

Alcaloides: de la cocaína a los anestésicos dentales

El arbusto de la coca *Erythroxylon coca*, nativo de las áreas de la selva tropical de la altiplanicie de Colombia, Ecuador, Perú, Bolivia y el Brasil occidental, es la fuente del alcaloide cocaína.

El amoniaco (NH_3) es una base débil, y como ésta hay un gran número de compuestos orgánicos que contienen nitrógeno llamados *aminas* que son también bases débiles. En los primeros días de la química orgánica, las aminas básicas derivadas de fuentes naturales se conocían como álcalis vegetales, pero ahora se llaman *alcaloides*. Se conocen más de 20,000 alcaloides. El estudio de los alcaloides produjo gran parte del ímpetu en el desarrollo de la química orgánica en el siglo XIX y todavía hoy es un área fascinante de la investigación.

Las estructuras de los alcaloides varían mucho, desde las sencillas a las enormemente complejas. Por ejemplo, el olor del pescado descompuesto es causado principalmente por la metilamina CH_3NH_2, un derivado sencillo del amoniaco en el que un grupo CH_3 orgánico sustituye a uno de los hidrógenos del NH_3. De hecho, el uso del jugo de limón para enmascarar el olor del pescado es una simple reacción ácido-base del ácido cítrico del limón con la base metilamina del pescado.

Muchos alcaloides tienen marcadas propiedades biológicas y aproximadamente 50% de los agentes farmacológicos empleados actualmente se derivan de las aminas naturales. He aquí algunos ejemplos: la morfina, un agente analgésico, se obtiene a partir del opio de la amapola *Papaver somniferum*; la efedrina, un broncodilatador y descongestivo y supresor del apetito, se obtiene de la planta china *Ephedra sínica*; la cocaína, un anestésico y un estimulante del sistema nervioso central, se obtiene del arbusto de la coca *Erythoxylon coca*, endémico de las áreas de la selva tropical del centro de América del Sur. (Y sí, realmente había una pequeña cantidad de cocaína en la receta original de Coca-Cola, aunque se eliminó en 1906.)

Morfina **Efedrina** **Cocaína**

La cocaína como tal ya no se usa como medicina porque es demasiado adictiva, pero sus propiedades anestésicas han provocado la búsqueda de compuestos relacionados, pero no adictivos. Esta búsqueda en última instancia dio lugar a la síntesis de los anestésicos "caína" que se utilizan comúnmente hoy en la anestesia odontológica y quirúrgica. La procaína, el primer compuesto de ellos, fue sintetizado en 1898 y comercializado bajo el nombre de Novocaína. Fue adoptado rápidamente y se mantiene en uso hoy en día como un anestésico tópico. Otros compuestos relacionados con diferentes perfiles de actividad son los siguientes: La lidocaína, comercializado como Xilocaína, se introdujo en 1943 y la mepivacaína (Carbocaína) en la década de 1960. Más recientemente, la bupivacaína (Marcaína) y prilocaína (Citanest) han ganado popularidad. Ambos son de acción rápida, pero los efectos de la bupivacaína tienen una duración de 3 a 6 horas, mientras

(continúa)

(continuación)

que los de prilocaína se desvanecen después de 45 minutos. Observe alguna similitud estructural de todas las caínas con la cocaína en sí.

Procaína (Novocaína)

Lidocaína (Xilocaína)

Mopivacaína (Carbocaína)

Bupicaína (Marcaína)

Prilocaína (Citanest)

Un reporte reciente de la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos estima que se han caracterizado menos del 1 por ciento de todas las especies vivas, por tanto, la química de los alcaloides permanece hasta ahora como un área activa de investigación y se espera que se descubrirán innumerables sustancias con propiedades potencialmente útiles. Sin lugar a dudas, incluso los anestésicos caína quedarán obsoletos en algún momento y tal vez sean reemplazados por los alcaloides recién descubiertos.

Resumen

Términos clave

ácido conjugado, 49
ácido de Brønsted-Lowry, 49
ácido de Lewis, 56
base conjugada, 49
base de Brønsted-Lowry, 49
base de Lewis, 56
carga formal, 41
constante de acidez (Ka), 50
efecto inductivo, 36
electronegatividad (EN), 35
enlace covalente polar, 34
enlace por puente de hidrógeno, 61
forma de resonancia, 43
híbrido de resonancia, 43
interacción no covalente, 60
momento dipolar (μ), 37
pK_a, 50

La comprensión tanto de la química orgánica como biológica significa conocer no sólo lo que sucede, sino también cómo y por qué sucede a nivel molecular. En este capítulo hemos revisado algunas de las maneras en que los químicos describen y explican la reactividad química, proporcionando así una base para entender las reacciones específicas que serán discutidas en los capítulos siguientes.

Con frecuencia las moléculas orgánicas tienen **enlaces covalentes polares** como resultado de un compartimiento asimétrico de electrones causado por diferencias en la **electronegatividad** de los átomos; por ejemplo, un enlace carbono-oxígeno es polar, porque el oxígeno atrae a los electrones compartidos más fuertemente de lo que lo hace el carbono y los enlaces carbono-hidrógeno son relativamente no polares. Muchas moléculas también son polares debido a la suma vectorial de enlaces polares individuales y de pares de electrones no enlazados. La polaridad de una molécula se mide por su **momento dipolar**, μ.

Se utilizan con frecuencia los signos (+) y menos (−) para indicar la presencia de **cargas formales** sobre los átomos en las moléculas. La asignación de cargas formales para átomos específicos es una técnica de "contabilidad" que permite rastrear a los electrones de valencia alrededor de un átomo y ofrece algunas pistas acerca de la reactividad química.

Algunas sustancias, como el ion acetato y el benceno, no pueden representarse por una estructura enlace-línea sencilla y deben ser consideradas como un **híbrido de resonancia** de dos o más estructuras, ninguna de las cuales es correcta por sí misma.

La única diferencia entre dos **formas de resonancia** radica en la localización de sus electrones π y sin enlazar. Los núcleos permanecen en la misma posición en ambas estructuras y la hibridación de los átomos permanece igual.

La acidez y la basicidad están estrechamente relacionadas con las ideas de polaridad y electronegatividad. Un ácido de **Brønsted-Lowry** es un compuesto que puede donar un protón (ion hidrógeno, H^+), y una base de **Brønsted-Lowry** es un compuesto que puede aceptar un protón. La fuerza de un ácido o una base de Brønsted-Lowry está expresada por su **constante de acidez**, K_a, o por el logaritmo negativo de **la constante de acidez**, **p**K_a. A mayor pK_a, más débil es el ácido. Es más útil la definición de Lewis de ácidos y bases. Un **ácido de Lewis** es un compuesto que tiene un orbital vacío de baja energía que puede aceptar un par de electrones; son ejemplos Mg^{2+}, BF_3, $AlCl_3$ y H^+. Una **base de Lewis** es un compuesto que puede donar un par de electrones sin compartir; son ejemplos NH_3 y H_2O. La mayor parte de las moléculas orgánicas que contienen oxígeno y nitrógeno pueden actuar como bases de Lewis hacia los ácidos suficientemente fuertes.

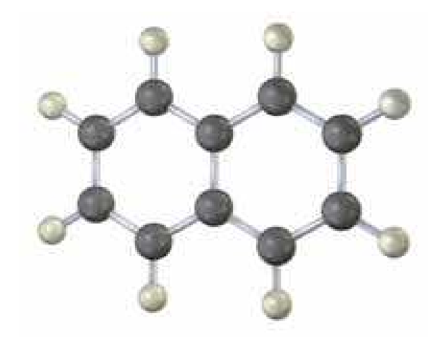
Una variedad de **interacciones no covalentes** tiene un efecto significativo en las propiedades de las biomoléculas grandes. El **enlace por puente de hidrógeno**, las interacciones atractivas entre un átomo de hidrógeno polarizado positivamente unido a un átomo de oxígeno o nitrógeno con un par de electrones sin compartir en otro átomo de O o N, es particularmente importante en las formas de determinadas proteínas y ácidos nucleicos.

Ejercicios

Visualización de la química

(Los problemas 2.1 a 2.19 aparecen dentro del capítulo.)

2.20 Complete los enlaces múltiples en el siguiente modelo del naftaleno, $C_{10}H_8$ (gris = C, marfil = H). ¿Cuántas estructuras de resonancia tiene el naftaleno? Dibújelas.



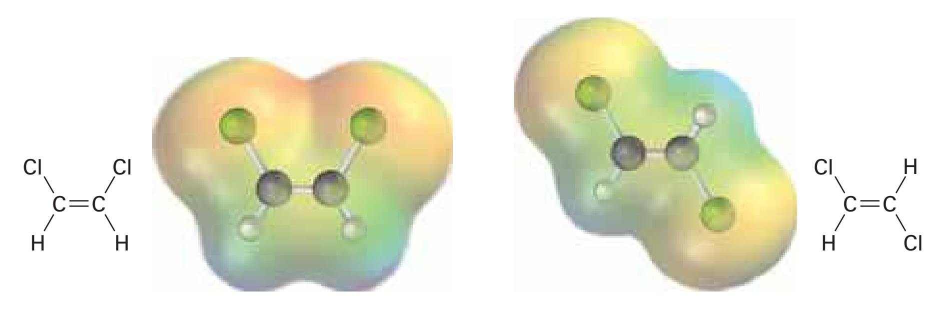
OWL Versiones interactivas de estos problemas están disponibles en OWL para Química orgánica.

▲ denota problemas relacionados con las Ideas clave en este capítulo.

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

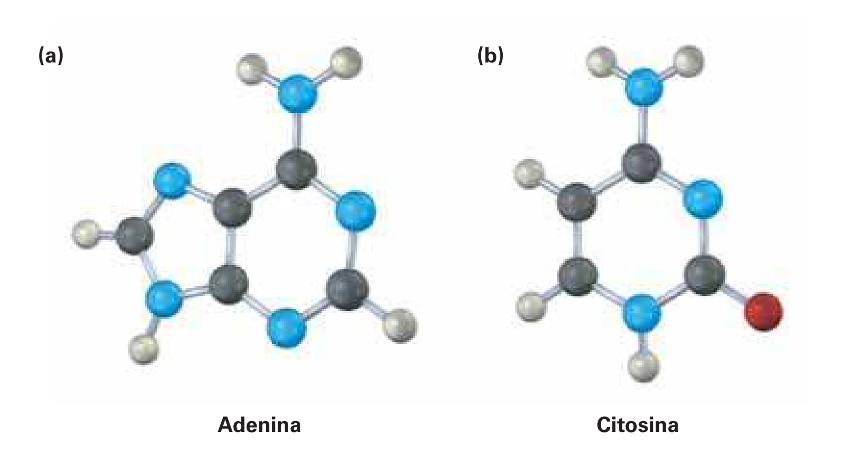
2.21 El siguiente modelo es una representación del ibuprofeno, uno de los analgésicos más comunes. Indique la posición de los enlaces múltiples y dibuje una estructura de esqueleto del compuesto (gris = C, rojo = O, marfil = H).

2.22 El *cis*-1,2-dicloroetileno y el *trans*-dicloroetileno son *isómeros,* compuestos con la misma fórmula pero diferentes estructuras químicas. Observe los siguientes mapas de potencial electrostático e indique cuál de los compuestos tiene un momento dipolar.



***cis*-1,2-Dicloroetileno** ***trans*-1,2-Dicloroetileno**

2.23 Los siguientes modelos moleculares son representaciones de **(a)** adenina y **(b)** citosina, constituyentes del ADN (ácido desoxirribonucleico). Indique para ambos las posiciones de los enlaces múltiples y de los pares no enlazados y dibuje una estructura de esqueleto para cada compuesto (gris = C, rojo = O, azul = N, marfil = H).



Adenina **Citosina**

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

Problemas adicionales

Electronegatividad y momentos dipolares

2.24 Identifique al elemento más electronegativo en cada una de las siguientes moléculas:
(a) CH_2FCl **(b)** $FCH_2CH_2CH_2Br$
(c) $HOCH_2CH_2NH_2$ **(d)** CH_3OCH_2Li

2.25 Utilice la tabla de electronegatividad dada en la figura 2.2 en la página 35 para predecir cuál de los enlaces en cada uno de los siguientes pares es más polar, e indicar la dirección de la polaridad del enlace para cada compuesto.

(a) H_3C-Cl o $Cl-Cl$ **(b)** H_3C-H o $H-Cl$
(c) $HO-CH_3$ o $(CH_3)_3Si-CH_3$ **(d)** H_3C-Li o $Li-OH$

2.26 ¿Cuál de las siguientes moléculas tiene un momento dipolar? Indique la dirección esperada en cada una.

(a) OH **(b)** OH, OH **(c)** HO, OH **(d)** OH, HO

2.27 **(a)** La longitud del enlace H−Cl es de 136 pm, ¿cuál sería el momento dipolar de HCl si la molécula fuese 100 por ciento iónica, H^+ Cl^-?
(b) El momento dipolar real del HCl es de 1.08 D. ¿Cuál es el carácter iónico porcentual del enlace H−Cl?

2.28 El fosgeno, $Cl_2C=O$, tiene un momento dipolar menor que el formaldehído, $H_2C=O$, aun cuando contiene átomos de cloro electronegativos en lugar del hidrógeno. Explique.

2.29 El fluorometano (CH_3F, μ = 1.81 D) tiene un momento dipolar menor que el clorometano (CH_3Cl, μ = 1.87 D), aun cuando el flúor es más electronegativo que el cloro. Explique.

2.30 El metanotiol, CH_3SH, tiene un momento dipolar sustancial (μ = 1.52), aun cuando el carbono y el azufre tienen electronegatividades idénticas. Explique

Cargas formales

2.31 Calcule las cargas formales en los átomos mostrados en rojo.

(a) $(CH_3)_2\ddot{O}BF_3$ **(b)** $H_2\ddot{C}-N\equiv N:$ **(c)** $H_2C=N=\ddot{N}:$

(d) $:\ddot{O}=\ddot{O}-\ddot{O}:$ **(e)** $H_2\ddot{C}-P(CH_3)_2-CH_3$ **(f)** N, :Ö:

2.32 Asigne cargas formales a los átomos en cada una de las siguientes moléculas.

(a) $(CH_3)_2N(H_3C)$—$\ddot{O}$:   **(b)** H_3C—$\ddot{N}$—N≡N: **(c)** H_3C—$\ddot{N}$=N=$\ddot{N}$:

Resonancia

2.33 ¿Cuál de los siguientes pares de estructuras representan formas de resonancia?

(a) y **(b)** y

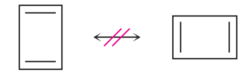
(c) y **(d)** y

2.34 ▲ Dibuje tantas estructuras de resonancia como pueda para las siguientes especies:

(a) H_3C—C(=O)—$\ddot{C}H_2^-$ **(b)**   **(c)** $H_2\ddot{N}$—C(:NH_2)=$\overset{+}{N}H_2$

(d) H_3C—$\ddot{S}$—$\overset{+}{C}H_2$ **(e)** H_2C=CH—CH=CH—$\overset{+}{C}H$—CH_3

2.35 El 1,3-ciclobutadieno es una molécula rectangular con dos enlaces dobles más cortos y dos enlaces sencillos más largos, ¿por qué las siguientes estructuras *no* representan formas de resonancia?



Ácidos y bases

2.36 Los alcoholes pueden reaccionar como ácidos débiles o como bases débiles, al igual que el agua. Muestre la reacción del metanol, CH_3OH, con un ácido fuerte como el HCl y con una base fuerte como Na^+ $^-NH_2$.

2.37 ▲ El hidrógeno O—H en el ácido acético es mucho más ácido que cualquiera de los hidrógenos C—H. Explique este resultado utilizando estructuras de resonancia.

Ácido acético

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

2.38 Dibuje estructuras electrón-punto para las siguientes moléculas, indicando cualquier par de electrones sin compartir. ¿Cuáles de los siguientes compuestos actúan como ácidos de Lewis y cuáles como bases de Lewis?

(a) $AlBr_3$ **(b)** $CH_3CH_2NH_2$ **(c)** BH_3
(d) HF **(e)** CH_3SCH_3 **(f)** $TiCl_4$

2.39 Escriba los productos de las siguientes reacciones ácido-base:

(a) $CH_3OH + H_2SO_4 \rightleftarrows$?
(b) $CH_3OH + NaNH_2 \rightleftarrows$?
(c) $CH_3NH_3 + Cl_2 + NaOH \rightleftarrows$?

2.40 Clasifique las siguientes sustancias en orden creciente de acidez:

$CH_3C(=O)CH_3$ — **Acetona** **(pK_a = 19.3)**

$CH_3C(=O)CH_2C(=O)CH_3$ — **2,4-Pentanediona** **(pK_a = 9)**

C_6H_5–OH — **Fenol** **(pK_a = 9.9)**

$CH_3C(=O)OH$ — **Ácido acético** **(pK_a = 4.76)**

2.41 ¿Cuál, si es que la hay, de las cuatro sustancias del problema 2.40 es un ácido suficientemente fuerte como para reaccionar casi por completo con NaOH? (El pK_a del H_2O es de 15.74.)

2.42 El ion amonio (NH_4^+, pK_a = 9.25), tiene un pK_a menor que el del ion metilamonio ($CH_3NH_3^+$, pK_a = 10.66). ¿Cuál es la base más fuerte, el amoniaco (NH_3) o la metilamina (CH_3NH_2)? Explique.

2.43 ¿Es el anión *ter*-butóxido una base suficientemente fuerte para reaccionar con el agua? En otras palabras, ¿puede prepararse una disolución de *ter*-butóxido de potasio en agua? El pK_a del alcohol *ter*-butílico es de aproximadamente 18.

$K^+\ ^-O{-}C(CH_3)_3$ ***ter*-Butóxido de potasio**

2.44 Escriba la estructura del producto formado en la reacción de la base orgánica piridina con el ácido orgánico ácido acético y utilice flechas curvas para indicar la dirección del flujo electrónico.

Piridina + $H_3C{-}C(=O){-}OH$ ⟶ ?

Piridina **Ácido acético**

2.45 Calcule los valores de K_a a partir de los siguientes pK_a:
(a) Acetona, pK_a = 19.3 **(b)** Ácido fórmico, pK_3 = 3.75

2.46 Calcule los valores de pK_a a partir de las siguientes K_a:
(a) Nitrometano, $K_a = 5.0 \times 10^{-11}$ **(b)** Ácido acrílico, $K_a = 5.6 \times 10^{-5}$

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

2.47 ¿Cuál es el pH de una disolución 0.050 M del ácido fórmico, pK_a = 3.75?

2.48 El bicarbonato de sodio, $NaHCO_3$, es la sal de sodio del ácido carbónico (H_2CO_3), pK_a = 6.37. ¿Cuáles de las sustancias mostradas en el problema 2.40 reaccionarán de manera significativa con el bicarbonato de sodio?

Problemas generales

2.49 El ácido maleico tiene un momento dipolar, pero es estrechamente relacionado ácido fumárico, una sustancia involucrada en el ciclo del ácido cítrico por el cual las moléculas de los alimentos son metabolizadas, o no lo hacen. Explique.

HO—C(=O)—CH=CH—C(=O)—OH (cis)   HO—C(=O)—CH=CH—C(=O)—OH (trans)

Ácido maleico   **Ácido fumárico**

2.50 Suponga que tiene dos botellas sin etiqueta, una contiene fenol (pK_a = 9.9) y la otra contiene ácido acético (pK_a = 4.76). De acuerdo con su respuesta al problema 2.48, sugiera una manera sencilla para determinar lo que hay en cada botella.

2.51 Identifique los ácidos y las bases en las siguientes reacciones:

(a) $CH_3OH + H^+ \longrightarrow CH_3\overset{+}{O}H_2$

(b) $H_3C{-}C({=}O){-}CH_3 + TiCl_4 \longrightarrow H_3C{-}C({=}\overset{+}{O}{-}\overset{-}{TiCl_4}){-}CH_3$

(c) Ciclohexanona + NaH ⟶ enolato (carbanión) Na^+ + H_2

(d) Morfolina (N–H) + BH_3 ⟶ morfolina–$\overset{+}{N}$(H)–BH_3

2.52 ▲ ¿Cuáles de los siguientes pares representan estructuras de resonancia?

(a) $CH_3C\equiv\overset{+}{N}-\ddot{\underset{..}{O}}:^-$ y $CH_3\overset{+}{C}=\ddot{N}-\ddot{\underset{..}{O}}:^-$

(b) $CH_3C(=O)-\ddot{\underset{..}{O}}:^-$ y $:\overset{-}{C}H_2C(=O)-\ddot{\underset{..}{O}}-H$

(c) $C_6H_5C(=O)\overset{+}{N}H_3$ y $C_6H_5C(=\overset{+}{O}H)\ddot{N}H_2$

(d) $CH_2=\overset{+}{N}(-O^-)(-O^-)$ y $:\overset{-}{C}H_2-\overset{+}{N}(=O)(-O^-)$

2.53 ▲ Dibuje todas las estructuras de resonancia que pueda para las siguientes especies, añadiendo a cada una las cargas formales apropiadas:

(a) Nitrometano, $H_3C-\overset{+}{N}(=O)-\ddot{\underset{..}{O}}:^-$

(b) Ozono, $:\ddot{O}=\overset{+}{\ddot{O}}-\ddot{\underset{..}{O}}:^-$

(c) Diazometano, $H_2C=\overset{+}{N}=\overset{-}{\ddot{N}}:$

2.54 Los carbocationes, iones que contienen un átomo de carbono trivalente cargado positivamente, reaccionan con agua para formar alcoholes:

$$H_3C-\overset{+}{C}H-CH_3 \xrightarrow{H_2O} H_3C-CH(OH)-CH_3 + H^+$$

Carbocatión **Alcohol**

¿Cómo puede explicar el hecho de que el siguiente carbocatión forme una mezcla de *dos* alcoholes al reaccionar con agua?

$$H_3C-\overset{+}{C}H-CH=CH_2 \xrightarrow{H_2O} H_3C-CH(OH)-CH=CH_2 + H_3C-CH=CH-CH_2OH$$

2.55 En el siguiente capítulo veremos que las moléculas orgánicas pueden clasificarse de acuerdo con los *grupos funcionales* que contienen, donde un grupo funcional es un conjunto de átomos con una reactividad química característica. Utilice los valores de electronegatividad dados en la figura 2.2 en la página 35 para predecir la dirección de la polarización de los siguientes grupos funcionales.

(a) $-C(=O)-$ **Cetona**

(b) $-C-OH$ **Alcohol**

(c) $-C(=O)-NH_2$ **Amida**

(d) $-C\equiv N$ **Nitrilo**

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

2.56 El grupo funcional *azida* (problema 2.55), tal como ocurre en el azidobenceno, contiene tres átomos de nitrógeno adyacentes. Se muestra una estructura de resonancia para el azidobenceno. Dibuje tres estructuras de resonancia adicionales y asigne cargas formales adecuadas a los átomos de las cuatro.

N
N
N:

Azidobenceno

2.57 El fenol, C_6H_5OH, es un ácido más fuerte que el metanol, CH_3OH, aun cuando ambos contienen un enlace O−H. Dibuje las estructuras de los aniones resultantes a partir de la pérdida del H^+ del fenol y del metanol y utilice estructuras de resonancia para explicar la diferencia en la acidez.

O H

H C O H
H H

Fenol (pK_a = 9.89) **Metanol (pK_a = 15.54)**

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

2.58 El difosfato de tiamina (TPP), un derivado de la vitamina B_1 necesario para el metabolismo de la glucosa, es un ácido débil que puede ser desprotonado por la base. Asigne cargas formales a los átomos apropiados, tanto en TPP y su producto desprotonado.

Difosfato de tiamina (TPP)

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

3

El pino erizo es el organismo vivo más antiguo de la Tierra. La capa de cera en sus agujas contiene una mezcla de compuestos orgánicos llamados alcanos, el tema de este capítulo.

Compuestos orgánicos: alcanos y su estereoquímica

De acuerdo con el *Chemical abstracts*, la publicación que resume y cataloga la literatura química, hay más de 50 millones de compuestos orgánicos conocidos. Cada uno de estos compuestos tiene sus propiedades físicas únicas, como sus puntos de fusión y ebullición, y cada uno tiene su reactividad química característica.

Los químicos han aprendido a través de muchos años de experiencia que los compuestos orgánicos pueden clasificarse en familias de acuerdo con sus características estructurales y que los miembros de una familia con frecuencia tienen un comportamiento químico similar. En lugar de manejar 40 millones de compuestos con reactividad aleatoria, hay algunas docenas de familias de compuestos orgánicos cuya química se puede predecir de manera razonable. En el resto del libro estudiaremos la química de familias específicas y en este capítulo comenzaremos con la familia más sencilla, la de los *alcanos*.

¿Por qué este capítulo? Los alcanos son poco reactivos y con frecuencia no están involucrados en las reacciones químicas, pero sin embargo son un medio útil para la introducción de algunas ideas generales importantes. En este capítulo vamos a utilizar los alcanos para introducir el método básico para nombrar a los compuestos orgánicos y para dar un vistazo inicial a algunos de los aspectos tridimensionales de las moléculas, un tema de particular importancia en la comprensión de la química orgánica biológica.

3.1 Grupos funcionales

Se conocen como *grupos funcionales* a las características estructurales que hacen posible la clasificación de los compuestos en familias. Un **grupo funcional** es un grupo de átomos que tienen un comportamiento químico característico dentro de una molécula. Químicamente, un grupo funcional dado se comporta casi de la misma manera en todas las moléculas en las que aparece. Por ejemplo, comparemos el etileno, una hormona de las plantas que causa la madurez de las frutas, con el menteno, una molécula mucho más complicada que se encuentra en el aceite de menta. Ambas sustancias contienen un grupo funcional con enlace doble carbono-carbono y por

OWL Ingrese a OWL para Química orgánica en **www.cengage.com/owl** para ver tutoriales y simulaciones, desarrollar habilidades para resolver problemas y una completa asignación de tareas en línea por parte de su profesor.

tanto ambas reaccionan de la misma manera con el Br_2 para dar productos en los cuales se añade un átomo de Br a cada uno de los dos carbonos doblemente enlazados **(figura 3.1)**. Este ejemplo es típico: *la química de todas las moléculas orgánicas, independientemente de su tamaño y complejidad, está determinada por los grupos funcionales que contiene.*

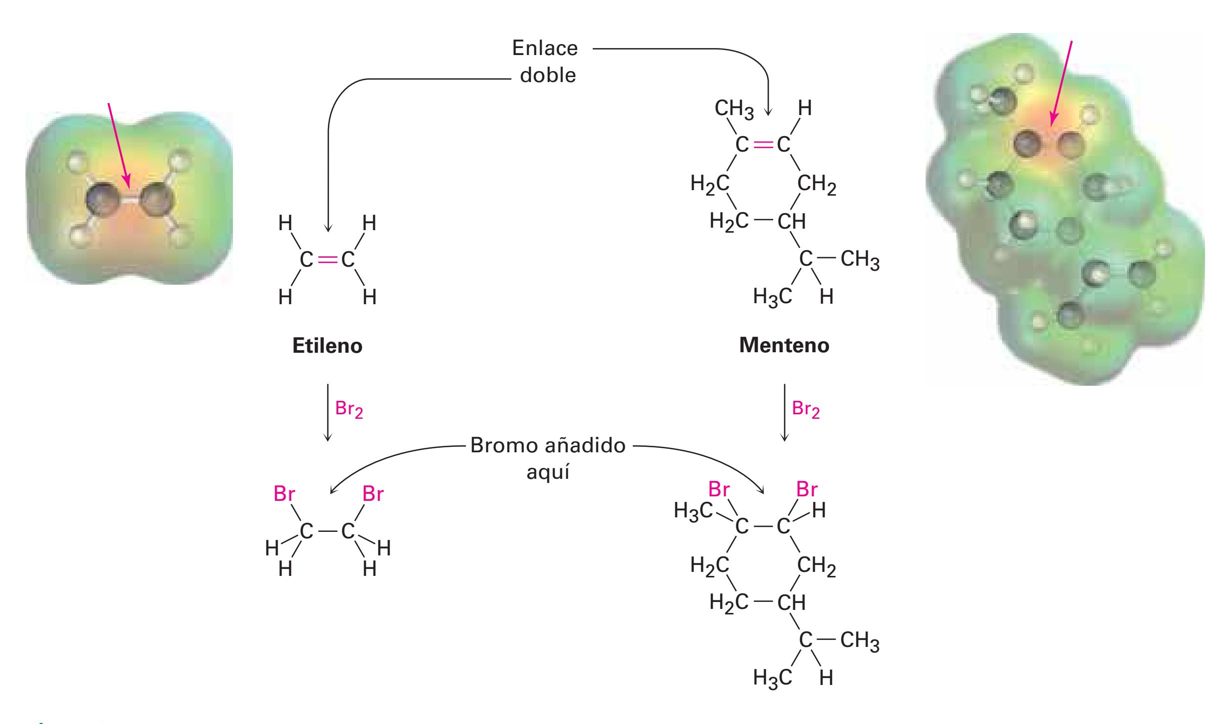


Figura 3.1 Las reacciones del etileno y del menteno con **bromo**. En ambas moléculas el grupo funcional de enlace doble carbono-carbono tiene un patrón de polaridad similar, por lo que ambas moléculas reaccionan de la misma manera con el Br_2. El tamaño y la complejidad del resto de las moléculas no son importantes.

Observe la tabla 3.1 en las páginas 76 y 77, la cual enlista varios de los grupos funcionales comunes y proporciona ejemplos simples de su presencia. Algunos grupos funcionales tienen sólo enlaces carbono-carbono dobles o triples; otros tienen átomos de halógeno; otros contienen oxígeno, nitrógeno o azufre. La mayor parte de la química que estudiará es la de estos grupos funcionales.

Grupos funcionales con enlaces múltiples carbono-carbono

Los alquenos, los alquinos y los arenos (compuestos aromáticos) contienen enlaces múltiples carbono-carbono; los *alquenos* tienen un enlace doble, los *alquinos* tienen un enlace triple y los *arenos* tienen enlaces sencillos y dobles alternados en un anillo de seis átomos de carbono. Estos compuestos también tienen similitudes químicas debido a sus semejanzas estructurales.

Tabla 3.1 Estructuras de algunos grupos funcionales comunes

Nombre	Estructura*	Terminación	Ejemplo
Alqueno (enlace doble)	$C{=}C$	*-eno*	$H_2C{=}CH_2$ Eteno
Alquino (enlace triple)	$-C{\equiv}C-$	*-ino*	$HC{\equiv}CH$ Etino
Areno (anillo aromático)		Ninguna	Benceno
Halogenuro	$C-X$ (X = F, Cl, Br, I)	Ninguna	CH_3Cl Clorometano
Alcohol	$C-OH$	*-ol*	CH_3OH Metanol
Éter	$C-O-C$	*éter*	CH_3OCH_3 Éter dimetílico
Monofosfato	$C-O-P(=O)(O^-)-O^-$	*fosfato*	$CH_3OPO_3^{2-}$ Metil fosfato
Difosfato	$C-O-P(=O)(O^-)-O-P(=O)(O^-)-O^-$	*difosfato*	$CH_3OP_2O_6^{3-}$ Metil difosfato
Amina	$C-N:$	*-amina*	CH_3NH_2 Metilamina
Imina (base de Schiff)	$C-C(={:}N-)-C$	Ninguna	$CH_3C(=NH)CH_3$ Acetona imina
Nitrilo	$-C{\equiv}N$	*-nitrilo*	$CH_3C{\equiv}N$ Etanonitrilo
Tiol	$C-SH$	*-tiol*	CH_3SH Metanotiol

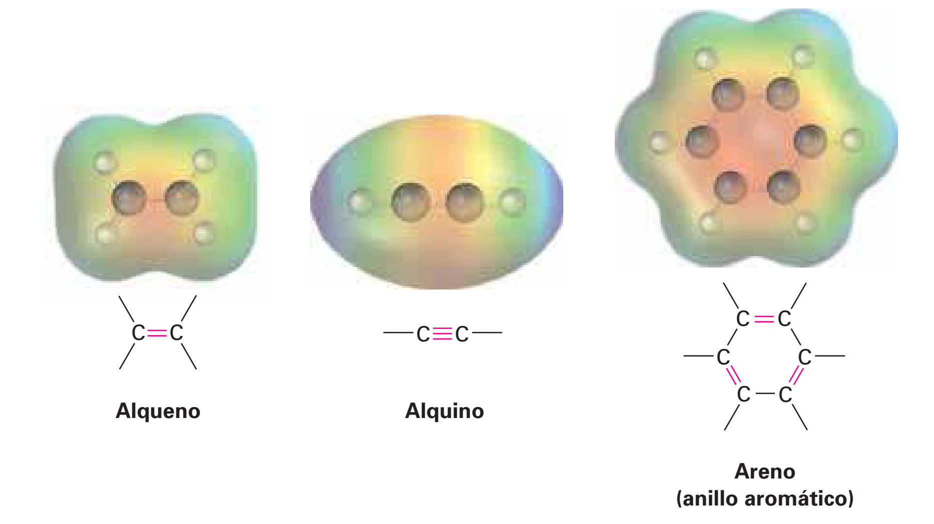
* Los enlaces cuyas conexiones no están especificadas suponemos que están unidos a átomos de carbono o hidrógeno en el resto de la molécula.

Continúa

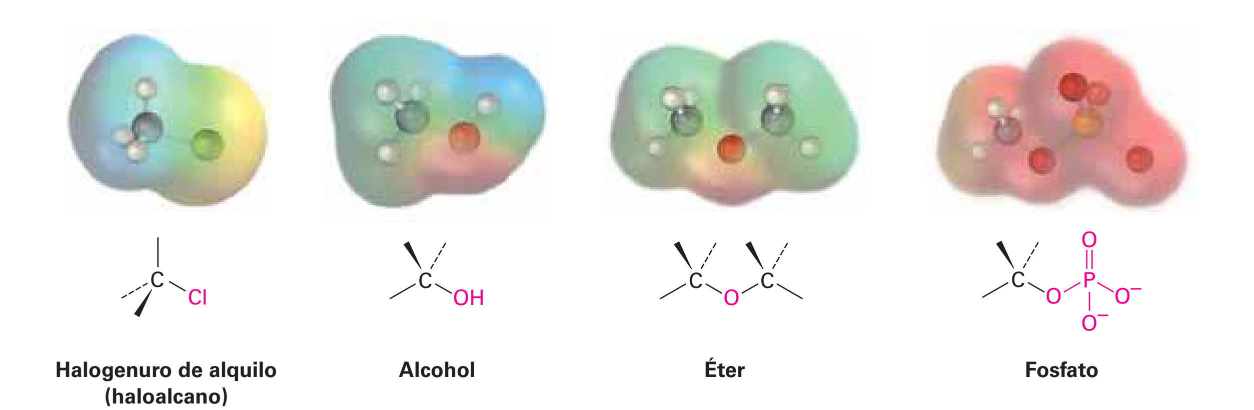
Tabla 3.1 Estructuras de algunos grupos funcionales comunes (*continuación*)

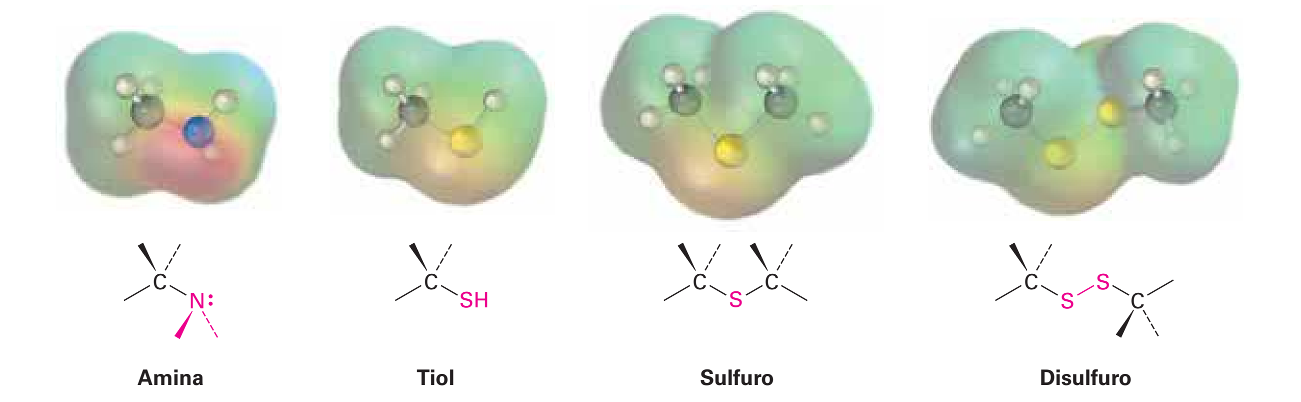
Nombre	Estructura*	Terminación	Ejemplo
Sulfuro	C–S–C	*sulfuro*	CH_3SCH_3 Sulfuro de dimetilo
Disulfuro	C–S–S–C	*disulfuro*	CH_3SSCH_3 Disulfuro de dimetilo
Sulfóxido	C–S^+(O^-)–C	*sulfóxido*	$CH_3S^+(O^-)CH_3$ Sulfóxido de dimetilo
Aldehído	C–C(=O)–H	*-al*	$CH_3CH(=O)$ Etanal
Cetona	C–C(=O)–C	*-ona*	$CH_3C(=O)CH_3$ Propanona
Ácido carboxílico	C–C(=O)–OH	ácido-oico	$CH_3C(=O)OH$ Ácido etanoico
Éster	C–C(=O)–O–C	*-ato*	$CH_3C(=O)OCH_3$ Etanoato de metilo
Tioéster	C–C(=O)–S–C	*-tioato*	$CH_3C(=O)SCH_3$ Etanotioato de metilo
Amida	C–C(=O)–N̈	*-amida*	$CH_3C(=O)NH_2$ Etanamida
Cloruro de ácido	C–C(=O)–Cl	*-cloruro oil*	$CH_3C(=O)Cl$ Cloruro etanoil
Ácido carboxílico anhídrido	C–C(=O)–O–C(=O)–C	*-anhídrido oico*	$CH_3C(=O)OC(=O)CH_3$ Anhídrido etanoico

* Los enlaces cuyas conexiones no están especificadas suponemos que están unidos a átomos de carbono o hidrógeno en el resto de la molécula.



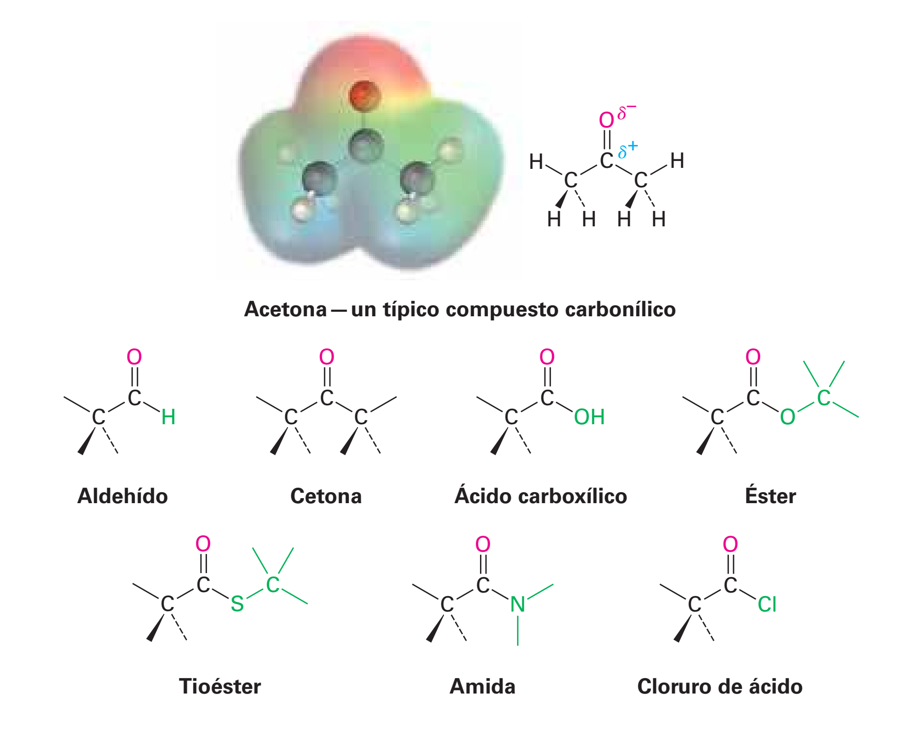
Grupos funcionales con carbono unidos con un enlace sencillo a un átomo electronegativo Los halogenuros de alquilo (haloalcanos), los alcoholes, los éteres, los alquil fosfatos, las aminas, los tioles, los sulfuros y los disulfuros tienen un átomo de carbono unido con un enlace sencillo a un átomo electronegativo: halógeno, oxígeno, nitrógeno o azufre. Los *halogenuros de aquilo* tienen un átomo de carbono unido al halógeno (—X), los *alcoholes* tienen un átomo de carbono unido al oxígeno de un grupo hidroxilo (—OH), los éteres tienen dos átomos de carbono unidos al mismo oxígeno, los *organofosfatos* tienen un átomo de carbono unido al oxígeno del grupo fosfato ($-OPO_3^{2-}$), las *aminas* tienen un átomo de carbono unido a un nitrógeno, los *tioles* tienen un átomo de carbono unido a un grupo —SH, los *sulfuros* tienen dos átomos de carbono unidos al mismo azufre y los *disulfuros* tienen átomos de carbono unidos a dos azufres unidos entre sí. En todos los casos, los enlaces son polares, con el átomo de carbono portando una carga parcial positiva ($\delta+$) y el átomo electronegativo portando una carga parcial negativa ($\delta-$).





Grupos funcionales con un enlace doble carbono-oxígeno (grupos carbonilo)

El *grupo carbonilo*, C=O, es común a la mayoría de las familias presentadas en la tabla 3.1. Los grupos carbonilo están presentes en una gran mayoría de los compuestos orgánicos y prácticamente en todas las moléculas biológicas. Estos compuestos se comportan de manera similar en varios aspectos pero difieren dependiendo de la identidad de los átomos unidos al carbono del grupo carbonilo. Los aldehídos tienen por lo menos un hidrógeno unido al C=O, las cetonas tienen dos átomos de carbono unidos al C=O, los ácidos carboxílicos tienen un grupo −OH unido al C=O, los ésteres tienen un oxígeno parecido al de los éteres unido al C=O los tioésteres tienen un azufre parecido al sulfuro unido al C=O, las amidas tienen un nitrógeno parecido al de las aminas unido al C=O, los cloruros de ácido tienen un cloruro unido al C=O y así sucesivamente. El átomo de carbono del carbonilo porta una carga parcial positiva ($\delta+$) y el oxígeno porta una carga parcial negativa ($\delta-$).



Problema 3.1
Identifique los grupos funcionales en cada una de las siguientes moléculas.

(a) Metionina, un aminoácido:

$CH_3SCH_2CH_2CH(NH_2)C(=O)OH$

(b) Ibuprofeno, un analgésico:

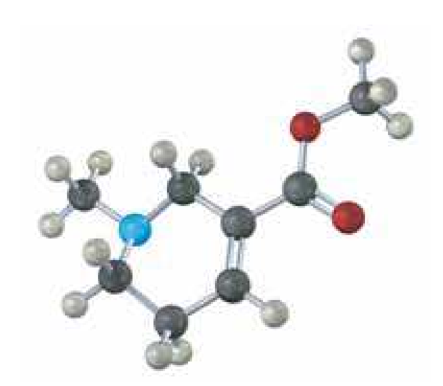
CO_2H, CH_3

(c) Capsaicina, la sustancia picante en el chile:

H_3C, O, HO, N, H, O, CH_3, CH_3

Problema 3.2
Proponga estructuras para moléculas simples que contengan los siguientes grupos funcionales.
(a) Alcohol **(b)** Anillo aromático **(c)** Ácido carboxílico
(d) Amina **(e)** Cetona y amina **(f)** Dos enlaces dobles

Problema 3.3
Identifique los grupos funcionales en el siguiente modelo de la arecolina, un fármaco veterinario utilizado para controlar los gusanos intestinales en los animales. Convierta la representación en una estructura de enlace-línea y en una fórmula molecular (rojo = O, azul = N).



3.2 Alcanos e isómeros de alcanos

Antes de comenzar un estudio sistemático de los diferentes grupos funcionales, veamos primero la familia de moléculas más simple —los *alcanos*— para desarrollar algunas ideas generales que se aplican a todas las familias. En la **sección 1.7** vimos que el enlace sencillo carbono–carbono en el etano resulta del traslape σ (frontal) de los orbitales híbridos sp^3 del carbono; si imaginamos tres, cuatro, cinco o incluso más átomos de carbón unidos por un enlace sencillo C−C podemos generar la gran familia de moléculas llamada **alcanos**.

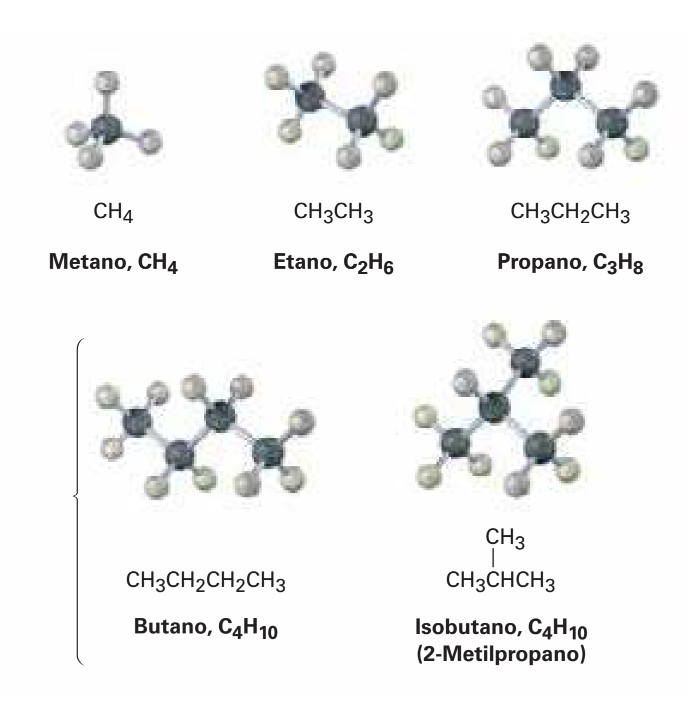
CH_4 **Metano** — CH_3CH_3 **Etano** — $CH_3CH_2CH_3$ **Propano** — $CH_3CH_2CH_2CH_3$ **Butano** . . . y así sucesivamente

Con frecuencia los alcanos se describen como *hidrocarburos saturados,* **hidrocarburos** porque sólo contienen carbono e hidrógeno; **saturados** porque sólo tienen enlaces sencillos C—C y C—H y, por tanto, contienen al máximo número posible de hidrógenos por carbono; tienen la fórmula general C_nH_{2n+2}, donde *n* es un entero; ocasionalmente a los alcanos también se les conoce como compuestos **alifáticos**, un nombre derivado de la palabra griega *aleiphas*, que significa "grasa". En la **sección 27.1** veremos que varias grasas animales contienen cadenas largas de carbono similares a los alcanos.

$$\begin{array}{l}
\overset{\Large O}{\|} \\
CH_2OCCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3 \\
|\qquad \overset{O}{\|} \\
CHOCCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3 \\
|\qquad \overset{O}{\|} \\
CH_2OCCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3
\end{array}$$

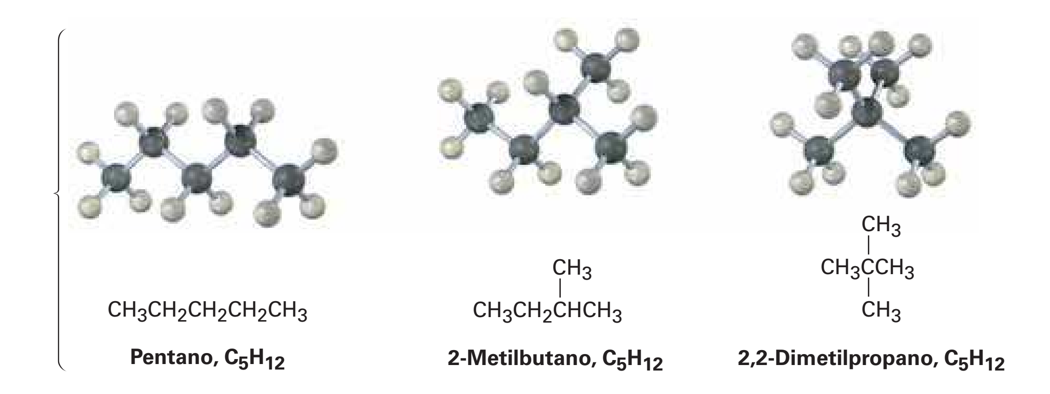
Una grasa animal típica

Piense acerca de las maneras en que el carbono y el hidrógeno pueden combinarse para formar alcanos; sólo es posible una estructura con un carbono y cuatro hidrógenos: el metano, CH_4. De manera similar, sólo hay una combinación de dos carbonos con seis hidrógenos (etano, CH_3CH_3) y únicamente una combinación de tres carbonos con ocho hidrógenos (propano, $CH_3CH_2CH_3$); sin embargo, es posible más de una estructura si se combinan números más grandes de carbonos e hidrógenos, por ejemplo, hay *dos* sustancias con la fórmula C_4H_{10}: los cuatro carbonos pueden estar todos en una fila (butano) o pueden ramificarse (isobutano); de manera similar, hay tres moléculas de C_5H_{12} y así sucesivamente para los alcanos más grandes.



Metano, CH_4 **Etano, C_2H_6** **Propano, C_3H_8**

Butano, C_4H_{10} **Isobutano, C_4H_{10} (2-Metilpropano)**



Los compuestos como el butano y el pentano, en los cuales todos los carbonos están conectados en una fila, se llaman **alcanos de cadena recta** o *alcanos normales*. Los compuestos como el 2-metilpropano (isobutano), el 2-metilbutano y el 2,2-dimetilpropano, en los cuales los carbonos se ramifican en cadenas, se llaman **alcanos de cadena ramificada**.

Los compuestos como las dos moléculas de C_4H_{10} y las tres moléculas de C_5H_{12}, los cuales tienen la misma fórmula pero estructuras diferentes, se llaman i*sómeros*, del griego *isos* + *meros*, que significa "hecho de las mismas partes". Los **isómeros** son compuestos que tienen los mismos números y tipos de átomos pero difieren en la forma en la que éstos se arreglan. Los compuestos como el butano y el isobutano, en los cuales los átomos están conectados de manera diferente, se llaman **isómeros constitucionales**. Veremos en breve que también son posibles otros tipos de isómeros, aun en compuestos en los cuales los átomos están conectados en el mismo orden; como muestra la tabla 3.2, el número de posibles isómeros de alcanos se incrementa de manera sustancial a medida que aumenta el número de átomos de carbono.

Tabla 3.2 Número de isómeros de alcanos

Fórmula	Número de isómeros
C_6H_{14}	5
C_7H_{16}	9
C_8H_{18}	18
C_9H_{20}	35
$C_{10}H_{22}$	75
$C_{15}H_{32}$	4,347
$C_{20}H_{42}$	366,319
$C_{30}H_{62}$	4,111,846,763

El isomerismo constitucional no se limita a los alcanos, sino que ocurre en forma extensa a través de la química orgánica. Los isómeros constitucionales pueden tener esqueletos de carbono diferentes (como en el isobutano y el butano), grupos funcionales diferentes (como en el etanol y el éter dimetílico) o diferentes posiciones de un grupo funcional a lo largo de la cadena (como en la isopropilamina y la propilamina). Independientemente de la razón para el isomerismo, los isómeros constitucionales siempre son compuestos distintos con propiedades distintas, pero con la misma fórmula.

Esqueletos de carbono diferentes C_4H_{10}

CH_3
CH_3CHCH_3 y $CH_3CH_2CH_2CH_3$

2-Metilpropano (isobutano) — **Butano**

Grupos funcionales diferentes C_2H_6O

CH_3CH_2OH y CH_3OCH_3

Etanol — **Éter dimetílico**

Posición diferente de grupos funcionales C_3H_9N

NH_2
CH_3CHCH_3 y $CH_3CH_2CH_2NH_2$

Isopropilamina — **Propilamina**

Un alcano puede representarse arbitrariamente de varias maneras; por ejemplo, en la cadena recta el alcano con cuatro carbonos llamado butano puede representarse por cualquiera de las estructuras mostradas en la **figura 3.2**. Estas estructuras no implican alguna geometría tridimensional particular para el butano, sino que indican sólo las conexiones entre los átomos. Como se vio en la **sección 1.12**, en la práctica los químicos rara vez dibujan todos los enlaces en una molécula y por lo general se refieren al butano con la estructura condensada, $CH_3CH_2CH_2CH_3$ o $CH_3(CH_2)_2CH_3$. Lo más importante, el butano aun puede representarse como *n*-C_4H_{10}, donde *n* significa butano *normal* (cadena recta).

$CH_3—CH_2—CH_2—CH_3$ $CH_3CH_2CH_2CH_3$ $CH_3(CH_2)_2CH_3$

Figura 3.2 Algunas representaciones del butano, C_4H_{10}; la molécula es la misma independientemente de cómo se represente. Estas estructuras sólo implican que el butano tiene una cadena continua de cuatro átomos de carbono; no implican alguna geometría específica.

Como se muestra en la tabla 3.3, los alcanos de cadena recta se nombran de acuerdo con el número de átomos de carbono que contienen y con excepción de los primeros cuatro compuestos —metano, etano, propano y butano— cuyos nombres tienen raíces históricas, los alcanos se nombran con base en números griegos. El sufijo *-ano* se añade al final de cada nombre para indicar que la molécula identificada es un alcano, por tanto, el pen*tano* es el alcano con cinco carbonos, el hex*ano* es el alcano con seis carbonos y así sucesivamente. De inmediato veremos que estos nombres de alcanos forman la base para la nomenclatura de todos los demás compuestos orgánicos, por lo que al menos deben memorizarse los primeros diez.

Tabla 3.3 Nombres de alcanos de cadena recta

Número de carbonos (*n*)	Nombre	Fórmula (C_nH_{2n+2})	Número de carbonos (*n*)	Nombre	Fórmula (C_nH_{2n+2})
1	Metano	CH_4	9	Nonano	C_9H_{20}
2	Etano	C_2H_6	10	Decano	$C_{10}H_{22}$
3	Propano	C_3H_8	11	Undecano	$C_{11}H_{24}$
4	Butano	C_4H_{10}	12	Dodecano	$C_{12}H_{26}$
5	Pentano	C_5H_{12}	13	Tridecano	$C_{13}H_{28}$
6	Hexano	C_6H_{14}	20	Icosano	$C_{20}H_{42}$
7	Heptano	C_7H_{16}	30	Triacontano	$C_{30}H_{62}$
8	Octano	C_8H_{18}			

Representación de las estructuras de isómeros

Ejemplo resuelto 3.1

Proponga las estructuras para dos isómeros con la fórmula C_2H_7N.

Estrategia

Sabemos que el carbono forma cuatro enlaces, que el nitrógeno forma tres y el hidrógeno uno; escriba abajo los átomos de carbono primero y luego utilice una combinación de prueba y error más intuición para colocar las piezas juntas.

Solución

Hay dos estructuras isoméricas, una tiene la conexión C—C—N y la otra tiene la conexión C—N —C.

Estas piezas . . . 2 —C— 1 —N— 7 H—

dan . . .

estas estructuras. $CH_3CH_2NH_2$ (H—C—C—N—H) y CH_3NHCH_3 (H—C—N—C—H)

Problema 3.4

Dibuje las estructuras de los cinco isómeros de C_6H_{14}.

Problema 3.5

Proponga estructuras que concuerden con las siguientes descripciones:

(a) Dos ésteres isoméricos con la fórmula $C_5H_{10}O_2$

(b) Dos nitrilos isoméricos con la fórmula C_4H_7N

(c) Dos disulfuros isoméricos con la fórmula $C_4H_{10}S_2$

Problema 3.6

¿Cuántos isómeros hay con las siguientes descripciones?

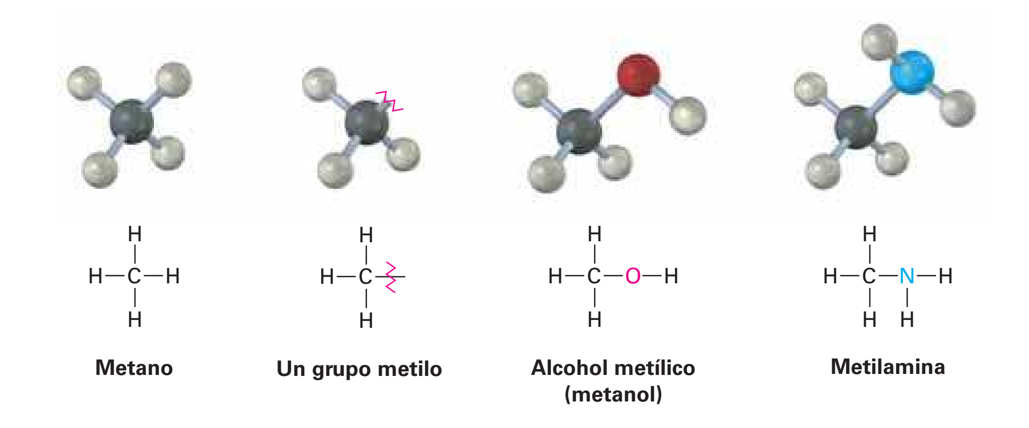
(a) Alcoholes con la fórmula C_3H_8O

(b) Bromoalcanos con la fórmula C_4H_9Br

(c) Tioésteres con fórmula C_4H_8OS

3.3 Grupos alquilo

Si imagina usted que se quita un átomo de hidrógeno de un alcano, la estructura parcial que queda se llama **grupo alquilo**; los grupos alquilo no son compuestos estables por sí mismos, sino que son partes simples de compuestos mayores. Los grupos alquilo se nombran al reemplazar la terminación *-ano* del alcano original por la terminación *-ilo*; por ejemplo, al quitar un átomo de hidrógeno del metano, CH_4, se genera un grupo *metilo*, $-CH_3$, y al quitar un hidrógeno del etano, CH_3CH_3, se genera un grupo *etilo* $-CH_2CH_3$. De manera similar, al quitar un átomo de hidrógeno de un carbono en un extremo de un alcano de cadena recta se obtienen las series de grupos alquilo de cadena recta que se muestran en la tabla 3.4. Al combinar un grupo alquilo con cualquiera de los grupos funcionales enlistados anteriormente se hace posible generar y nombrar varios miles de compuestos; por ejemplo:



Metano — Un grupo metilo — Alcohol metílico (metanol) — Metilamina

Tabla 3.4 Algunos grupos alquilo de cadena recta

Alcano	Nombre	Grupo alquilo	Nombre (abreviatura)
CH_4	Metano	$-CH_3$	Metil (Me)
CH_3CH_3	Etano	$-CH_2CH_3$	Etil (Et)
$CH_3CH_2CH_3$	Propano	$-CH_2CH_2CH_3$	Propil (Pr)
$CH_3CH_2CH_2CH_3$	Butano	$-CH_2CH_2CH_2CH_3$	Butil (Bu)
$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_3$	Pentano	$-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$	Pentil o amil

De la misma manera en que los grupos alquilo de cadena recta se generan al remover un hidrógeno de un carbono *terminal*, los grupos alquilo ramificados se generan al remover un átomo de hidrógeno de un carbono *interno;* son posibles dos grupos alquilo de 3 carbonos y cuatro grupos alquilo de 4 carbonos **(figura 3.3)**.

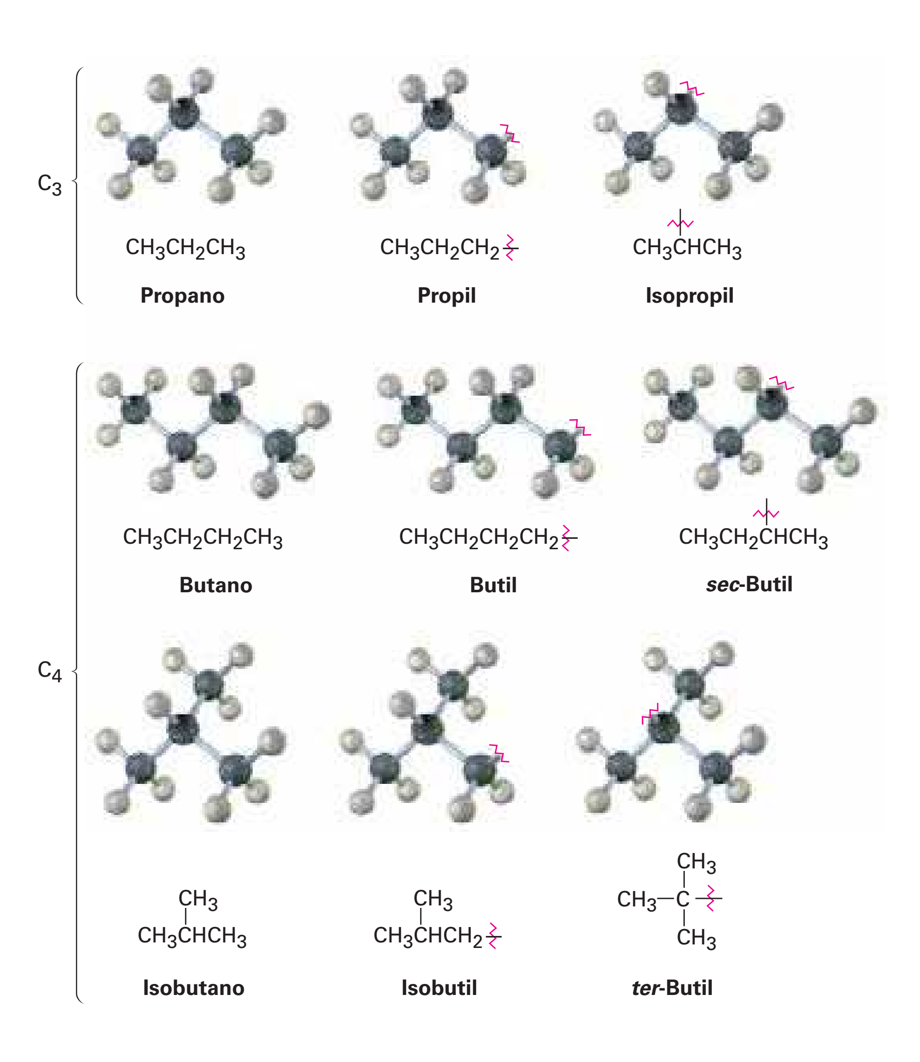


Figura 3.3 Grupos alquilo generados a partir de alcanos de cadena recta.

Unas palabras más acerca de la nomenclatura de grupos alquilo: el prefijo *sec-* (para secundario) y *ter-* (para terciario) utilizado para los grupos alquilo C_4 en la figura 3.3 se refieren al *número de otros átomos de carbono unidos al átomo de carbono ramificado*.

Hay cuatro posibilidades: primario (1°), secundario (2°), terciario (3°) y cuaternario (4°).

El carbono *primario* (1°) está unido a otro carbono.	El carbono *secundario* (2°) está unido a otros dos carbonos.	El carbono *terciario* (3°) está unido a otros tres carbonos.	El carbono *cuaternario* (4°) está unido a otros cuatro carbonos.
RCH_3	R_2CH_2	R_3CH	R_4C

El símbolo **R** es utilizado en química orgánica para representar un grupo orgánico *generalizado*; el grupo R puede ser metilo, etilo, propilo o cualquiera de una multitud de otros; podría pensar en **R** como la representación del **R**esto de la molécula, que no se interesa en especificar.

Los términos *primario*, *secundario*, *terciario* y *cuaternario* son utilizados rutinariamente en química orgánica y sus significados vienen de una segunda naturaleza; por ejemplo, si dijéramos, "el ácido cítrico es un alcohol terciario", nos deberíamos referir a que tiene un grupo funcional alcohol (−OH), unido a un átomo de carbono que está a su vez unido a otros tres carbonos. (Estos otros tres carbonos pueden también conectar con otros grupos funcionales.)

$R_3C{-}OH$

Clase general de alcoholes terciarios, R_3COH

$HO_2CCH_2{-}C(OH)(CO_2H){-}CH_2CO_2H$

Ácido cítrico: un alcohol terciario específico

Además, también decimos que los átomos de hidrógeno pueden ser primarios, secundarios o terciarios. Los átomos de hidrógenos primarios están conectados a carbonos primarios (RCH_3), los hidrógenos secundarios están conectados a carbonos secundarios (R_2CH_2) y los hidrógenos terciarios están conectados a carbonos terciarios (R_3CH). No existe, por supuesto, un hidrógeno cuaternario. (¿Por qué?)

Hidrógenos primarios (CH_3)

$CH_3CH_2CH(CH_3)CH_3$

Hidrógenos secundarios (CH_2)

Un hidrógeno terciario (CH)

Problema 3.7

Dibuje los ocho grupos alquilo con 5 carbonos (isómeros del pentilo).

Problema 3.8

Identifique los átomos de carbono en las siguientes moléculas como primarios, secundarios, terciarios o cuaternarios:

(a) $CH_3CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$

(b) $CH_3CH_2CH(CH(CH_3)CH_3)CH_2CH_3$

(c) $CH_3CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2CH_3$

Problema 3.9
Identifique los átomos de hidrógeno en los compuestos que se muestran en el problema 3.8 como primarios, secundarios o terciarios.

Problema 3.10
Dibuje estructuras de alcanos que coincidan con las siguientes descripciones:
(a) Un alcano con dos carbonos terciarios
(b) Un alcano que contenga un grupo isopropilo.
(c) Un alcano que tenga un carbono cuaternario y uno secundario

3.4 Nomenclatura de alcanos

Cuando se conocían pocas sustancias orgánicas puras, los nuevos compuestos se nombraban de acuerdo con el capricho de su descubridor; por tanto, la urea (CH_4N_2O), es una sustancia cristalina aislada a partir de la orina; la morfina ($C_{17}H_{19}NO_3$) es un analgésico cuyo nombre se deriva de Morfeo, el dios griego de los sueños; y el ácido barbitúrico es un agente tranquilizante que se dice fue nombrado por su descubridor en honor de su amiga Bárbara.

A medida que se desarrollaba lentamente la ciencia de la química orgánica en el siglo XIX, también lo hizo el número de compuestos conocidos y la necesidad de disponer de un método sistemático para nombrarlos. El sistema de nomenclatura que utilizaremos en este libro es el ideado por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC: *International Union of Pure and Applied Chemistry).*

En el sistema IUPAC un nombre químico tiene por lo regular cuatro partes: prefijo, localizador, cadena principal y sufijo. El prefijo especifica la localización y la identificación de varios grupos **sustituyentes** en la molécula, el localizador indica la ubicación del grupo funcional primario, la cadena principal selecciona una parte principal de la molécula e indica cuántos átomos de carbono están en esta parte y el sufijo identifica al grupo funcional primario.

Se darán las reglas aplicables de la IUPAC a medida que incluyamos nuevos grupos funcionales en capítulos posteriores. Además, el apéndice A al final de este libro muestra una vista general de la nomenclatura orgánica y cómo se nombran los compuestos que contienen más de un grupo funcional. Por ahora, veamos cómo se nombran los alcanos de cadena ramificada y aprendamos las reglas de nomenclatura generales aplicables a todos los compuestos.

Todos los alcanos de cadena ramificada, exceptuando los más complejos, pueden nombrarse siguiendo cuatro pasos y se necesita un quinto paso para muy pocos compuestos.

PASO 1
Encuentre el hidrocarburo principal.
(a) Encuentre la cadena continua más larga de átomos de carbono en la molécula y utilice el nombre de esa cadena como el nombre de la cadena principal;

puede ser que no sea siempre aparente la cadena más larga por la manera en la que está escita, por lo que tendrá que “doblar esquinas”.

$$\begin{array}{l} \quad\quad\quad\; CH_2CH_3 \\ \quad\quad\quad\quad | \\ CH_3CH_2CH_2CH{-}CH_3 \end{array}$$

Nombrado como hexano sustituido

$$\begin{array}{l} \quad\quad CH_3 \\ \quad\quad | \\ \quad\quad CH_2 \\ \quad\quad | \\ CH_3{-}CHCH{-}CH_2CH_3 \\ \quad\quad\quad | \\ \quad\quad\quad CH_2CH_2CH_3 \end{array}$$

Nombrado como heptano sustituido

(b) Si están presentes dos cadenas diferentes de igual longitud, elija como cadena principal la que tenga el mayor número de puntos de ramificación.

$$\begin{array}{l} \quad CH_3 \\ \quad | \\ CH_3CHCHCH_2CH_2CH_3 \\ \quad\quad | \\ \quad\quad CH_2CH_3 \end{array} \qquad NO \qquad \begin{array}{l} \quad\quad CH_3 \\ \quad\quad | \\ CH_3CH{-}CHCH_2CH_2CH_3 \\ \quad\quad\quad | \\ \quad\quad\quad CH_2CH_3 \end{array}$$

Nombrado como hexano con *dos* sustituyentes — *NO* — como un hexano con *un* sustituyente

PASO 2

Numere los átomos en la cadena principal.

(a) Empiece en el extremo más cercano al primer punto de ramificación, numere cada átomo de carbono en la cadena principal.

$$\begin{array}{l} \quad\quad\; \overset{2}{CH_2}\overset{1}{CH_3} \\ \quad\quad\; | \\ CH_3{-}\underset{3}{CH}\underset{4}{CH}{-}CH_2CH_3 \\ \quad\quad\quad | \\ \quad\quad\quad \underset{5}{CH_2}\underset{6}{CH_2}\underset{7}{CH_3} \end{array} \qquad NO \qquad \begin{array}{l} \quad\quad\; \overset{6}{CH_2}\overset{7}{CH_3} \\ \quad\quad\; | \\ CH_3{-}\underset{5}{CH}\underset{4}{CH}{-}CH_2CH_3 \\ \quad\quad\quad | \\ \quad\quad\quad \underset{3}{CH_2}\underset{2}{CH_2}\underset{1}{CH_3} \end{array}$$

La primera ramificación ocurre en C_3 en el sistema de numeración correcto, no en C_4.

(b) Si las ramificaciones están a la misma distancia de ambos extremos de la cadena principal, empiece a numerar en el extremo más cercano al segundo punto de ramificación.

$$\begin{array}{l} \quad\quad \overset{8}{CH_2}\overset{9}{CH_3} \quad\; CH_3 \;\; CH_2CH_3 \\ \quad\quad | \quad\quad\quad\quad\quad | \quad\;\; | \\ CH_3{-}\underset{7}{CH}\underset{6}{CH_2}\underset{5}{CH_2}\underset{4}{CH}{-}\underset{3}{CH}\underset{2}{CH_2}\underset{1}{CH_3} \end{array} \qquad NO \qquad \begin{array}{l} \quad\quad \overset{2}{CH_2}\overset{1}{CH_3} \quad\; CH_3 \;\; CH_2CH_3 \\ \quad\quad | \quad\quad\quad\quad\quad | \quad\;\; | \\ CH_3{-}\underset{3}{CH}\underset{4}{CH_2}\underset{5}{CH_2}\underset{6}{CH}{-}\underset{7}{CH}\underset{8}{CH_2}\underset{9}{CH_3} \end{array}$$

PASO 3

Identifique y numere los sustituyentes.

(a) Asigne un número, llamado *localizador*, a cada uno de los sustituyentes para localizar su punto de conexión con la cadena principal.

$$\begin{array}{l} \quad\quad \overset{9}{CH_3}\overset{8}{CH_2} \quad\quad H_3C \;\; CH_2CH_3 \\ \quad\quad\quad | \quad\quad\quad\quad\quad | \quad\;\; | \\ CH_3{-}\underset{7}{CH}\underset{6}{CH_2}\underset{5}{CH_2}\underset{4}{CH}\underset{3}{CH}\underset{2}{CH_2}\underset{1}{CH_3} \end{array}$$

Nombrado como nonano

Sustituyentes:	En C3, CH_2CH_3	(3-etil)
	En C4, CH_3	(4-metil)
	En C7, CH_3	(7-metil)

(b) Si hay dos sustituyentes en el mismo carbono, asigne a ambos el mismo número; debe haber tantos números en el nombre como haya sustituyentes.

$CH_3CH_2C(CH_3)(CH_2CH_3)CH_2CH(CH_3)CH_3$ (carbonos numerados 6, 5, 4, 3, 2, 1) Nombrado como hexano

Sustituyentes: En C2, CH_3 (2-metil)
En C4, CH_3 (4-metil)
En C4, CH_2CH_3 (4-etil)

PASO 4

Escriba el nombre como una sola palabra.

Utilice guiones para separar los diferentes prefijos y use comas para separar los números. Si están presentes dos o más sustituyentes diferentes, cítelos en orden alfabético; si están presentes dos o más sustituyentes idénticos en la cadena principal, utilice uno de los prefijos multiplicadores, *di-*, *tri-*, *tetra-*, y así sucesivamente, pero no utilice los prefijos para ordenar alfabéticamente. A continuación se dan algunos nombres completos para algunos de los ejemplos que hemos utilizado:

$CH_3CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)-CH_3$

3-Metilhexano

$CH_3-CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH(CH_3)-CH(CH_2CH_3)CH_2CH_3$

3-Etil-4,7-dimetilnonano

$CH_3CH(CH_3)CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_3$

3-Etil-2-metilhexano

$CH_3CH(CH_2CH_3)CH(CH_2CH_2CH_3)CH_2CH_3$

4-Etil-3-metilheptano

$CH_3CH_2C(CH_3)(CH_2CH_3)CH_2CH(CH_3)CH_3$

4-Etil-2,4-dimetilhexano

PASO 5

Nombre un sustituyente complejo como si fuera un compuesto por sí mismo.

Es necesario un quinto paso para algunos casos particularmente complejos. Ocasionalmente sucede que un sustituyente en la cadena principal tiene subramificaciones; por ejemplo, en el siguiente caso el sustituyente en el C_6 es una cadena de tres carbonos con un metilo subramificado y para nombrar completamente al compuesto, debe nombrarse primero al sustituyente complejo.

$CH_3CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_2CH(CH_2CH_2CH_2CH_3)-CH_2CH(CH_3)CH_3$

Nombrado como un 2,3,6-Decano trisustituido

$-CH_2CH(CH_3)CH_3$ (1, 2, 3)

Un grupo 2-Metilpropilo

Empiece numerando al sustituyente ramificado en el punto de su conexión con la cadena principal e identifíquelo como un grupo 2-metilpropilo. El sustituyente es tratado como un hueco y se pone en orden alfabético de acuerdo con la primera letra de su nombre completo, incluyendo cualquier prefijo numérico y encerrado entre paréntesis cuando nombra a la molécula entera.

$$\begin{array}{l} \quad\ CH_3 \qquad\qquad\qquad\quad\ CH_3 \\ CH_3CHCHCH_2CH_2CH-CH_2CHCH_3 \\ \qquad\ CH_3 \qquad\quad CH_2CH_2CH_2CH_3 \end{array}$$

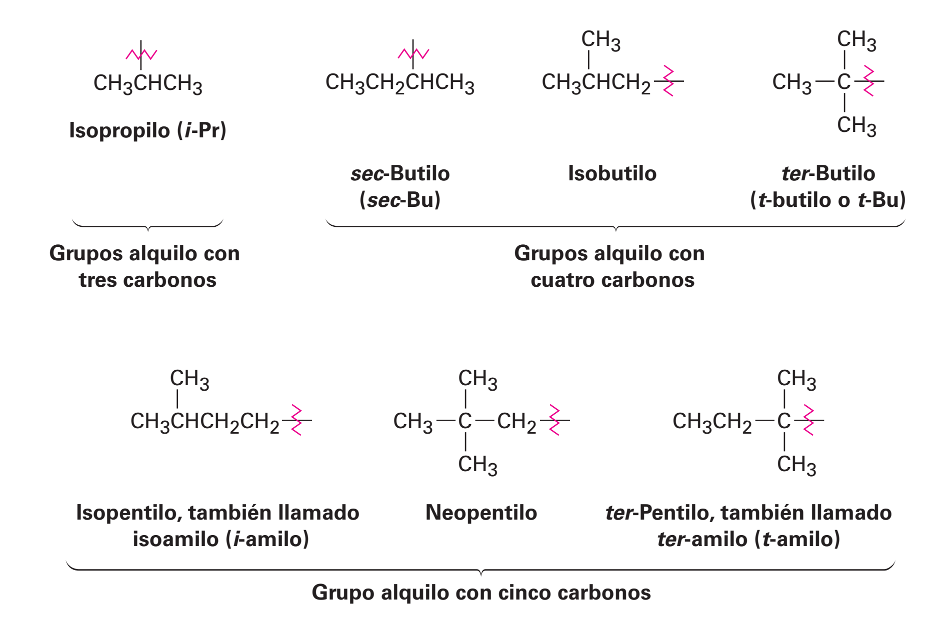
2,3-Dimetil-6-(2-metilpropil)decano

Otro ejemplo:

$$\begin{array}{l} \qquad\qquad\qquad\quad CH_3 \\ \qquad\qquad\quad CH_2CH_2CHCH_3 \\ CH_3CH_2CH_2CH_2CH-CHCHCH_3 \\ \qquad\qquad\qquad\quad H_3C\ \ CH_3 \end{array} \qquad \left[\begin{array}{l} -CHCHCH_3 \\ \ \ H_3C\ \ CH_3 \end{array} \right]$$

5-(1,2-Dimetilpropil)-2-metilnonano **Un grupo 1,2-Dimetilpropilo**

Por razones históricas y como se notó anteriormente, algunos de los grupos alquilo de cadena ramificados más simples también tienen nombres comunes y no sistemáticos.



Los nombres comunes de estos grupos alquilo simples están tan arraigados en la literatura química que las reglas de la IUPAC los tienen en cuenta; por tanto, es correcto nombrar el siguiente compuesto como 4-(1-metiletil)heptano o como 4-isopropilheptano. No hay otra opción más que memorizar estos nombres comunes; por fortuna, sólo hay algunos de ellos.

$$\begin{array}{l} \qquad\quad\ CH_3CHCH_3 \\ CH_3CH_2CH_2CHCH_2CH_2CH_3 \end{array}$$

4-(1-Metiletil)heptano o 4-Isopropilheptano

Para propósitos de redacción, cuando se escribe el nombre de un alcano, el prefijo sin guión iso- se considera parte del nombre del grupo alquilo, pero no lo son los prefijos cursivos y con guión *sec-* y *ter-*; por tanto, el isopropilo y el isobutilo están enlistados alfabéticamente con la *i*, pero el *sec*-butilo y el *ter*- butilo están enlistados por la *b*.

Práctica en la nomenclatura de alcanos

Ejemplo resuelto 3.2

¿Cuál es el nombre IUPAC del siguiente alcano?

$$\begin{array}{l} \quad CH_2CH_3 \qquad\quad CH_3 \\ \quad | \qquad\qquad\qquad\quad | \\ CH_3CHCH_2CH_2CH_2CHCH_3 \end{array}$$

Estrategia

Encuentre la cadena continua de carbonos más larga en la molécula y utilícela como el nombre de la cadena principal. Esta molécula tiene una cadena de ocho carbonos —octano— con dos sustituyentes metilo. (Tiene que doblar esquinas para verlos.) Al numerar a partir del extremo más cercano al primer sustituyente metilo, se obtiene que los metilos están en C2 y C6.

Solución

$$\begin{array}{l} \quad \overset{7}{CH_2}\overset{8}{CH_3} \qquad\quad CH_3 \\ \quad | \qquad\qquad\qquad\quad | \\ CH_3\underset{6}{C}H\underset{5}{C}H_2\underset{4}{C}H_2\underset{3}{C}H_2\underset{2}{C}H\underset{1}{C}H_3 \end{array}$$

2,6-Dimetiloctano

Convirtiendo un nombre químico en una estructura

Ejemplo resuelto 3.3

Dibuje la estructura del 3-isopropil-2-metilhexano.

Estrategia

Éste es el inverso del ejemplo resuelto 3.2 y utiliza una estrategia inversa; observe el nombre de la sustancia principal (hexano) y dibuje su estructura de carbono.

$$C{-}C{-}C{-}C{-}C{-}C \qquad \textbf{Hexano}$$

A continuación, encuentre los sustituyentes (3-isopropilo y 2-metilo) y sitúelos en los carbonos correspondientes.

$$\begin{array}{l} \qquad CH_3CHCH_3 \longleftarrow \textbf{Un grupo isopropilo en C3} \\ \qquad\qquad | \\ \underset{1}{C}{-}\underset{2}{C}{-}\underset{3}{C}{-}\underset{4}{C}{-}\underset{5}{C}{-}\underset{6}{C} \\ \qquad | \\ \qquad CH_3 \longleftarrow \textbf{Un grupo metilo en C2} \end{array}$$

Finalmente, añada los hidrógenos para completar la estructura.

Solución

```
             CH3CHCH3
                |
           CH3CHCHCH2CH2CH3
              |
              CH3
```

3-Isopropil-2-metilhexano

Problema 3.11

Dé los nombres IUPAC para los siguientes compuestos:

(a) Los tres isómeros de C_5H_{12}

(b)
```
          CH3
          |
   CH3CH2CHCHCH3
             |
             CH3
```

(c)
```
              CH3
              |
   (CH3)2CHCH2CHCH3
```

(d)
```
                     CH3
                     |
   (CH3)3CCH2CH2CH
                     |
                     CH3
```

Problema 3.12

Dibuje las estructuras de los siguientes nombres IUPAC:

(a) 3,4-Dimetilnonano **(b)** 3-Etil-4,4-dimetilheptano

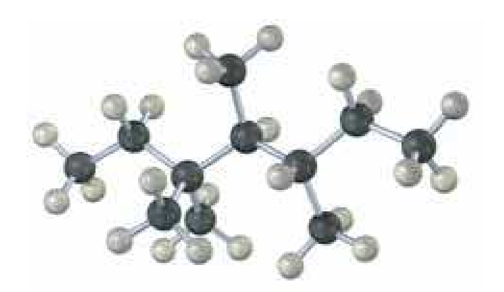
(c) 2,2-Dimetil-4-propiloctano **(d)** 2,2,4-Trimetilpentano

Problema 3.13

Nombre los ocho grupos alquilo con 5 carbonos dibujados en el problema 3.7.

Problema 3.14

Dé el nombre IUPAC para el siguiente hidrocarburo y convierta la representación en una estructura de esqueleto.



3.5 Propiedades de los alcanos

A veces los alcanos se refieren como *parafinas*, una palabra derivada del latín *parum affinis*, que significa "poca afinidad". Este término describe apropiadamente su comportamiento, porque los alcanos muestran poca afinidad química hacia otras sustancias y son químicamente inertes a la mayor parte de los reactivos de laboratorio. También son relativamente inertes biológicamente y no están comúnmente

involucrados en la química de los organismos vivos; sin embargo, los alcanos reaccionan con oxígeno, halógenos y algunas otras sustancias en condiciones apropiadas.

La reacción con oxígeno ocurre durante la combustión en un motor o en un horno cuando se utiliza el alcano como combustible. Se forman como productos el dióxido de carbono y el agua y se libera una gran cantidad de calor; por ejemplo, el metano (gas natural) reacciona con el oxígeno de acuerdo con la siguiente ecuación.

$$CH_4 + 2\,O_2 \rightarrow CO_2 + 2\,H_2O + 890\text{ kJ/mol (213 kcal/mol)}$$

La reacción de un alcano con Cl_2 ocurre cuando una mezcla de los dos se irradia con luz ultravioleta (denotada por $h\nu$, donde ν es la letra griega nu). Dependiendo de la cantidad relativa de los dos reactivos y en el tiempo permitido, ocurre una sustitución secuencial de los átomos de hidrógeno en el alcano por cloro, llevando a una mezcla de productos clorados; por ejemplo, el metano reacciona con Cl_2 para producir una mezcla de CH_3Cl, CH_2Cl_2, $CHCl_3$ y CCl_4. Veremos con más detalle esta reacción en la **sección 6.3**.

$$CH_4 + Cl_2 \xrightarrow{h\nu} CH_3Cl + HCl$$

$$\xrightarrow{Cl_2} CH_2Cl_2 + HCl$$

$$\xrightarrow{Cl_2} CHCl_3 + HCl$$

$$\xrightarrow{Cl_2} CCl_4 + HCl$$

Los alcanos muestran incrementos regulares en sus puntos de ebullición y fusión a medida que aumenta la masa molecular **(figura 3.4)**, un efecto debido a la presencia de fuerzas de dispersión débiles entre las moléculas **(sección 2.12)**. Sólo cuando se aplica la energía suficiente para vencer estas fuerzas se funde el sólido o hierve el líquido. Como se esperaría, las fuerzas de dispersión se incrementan cuando aumenta el tamaño molecular, lo que explica los mayores punto de fusión y ebullición para los alcanos más grandes.

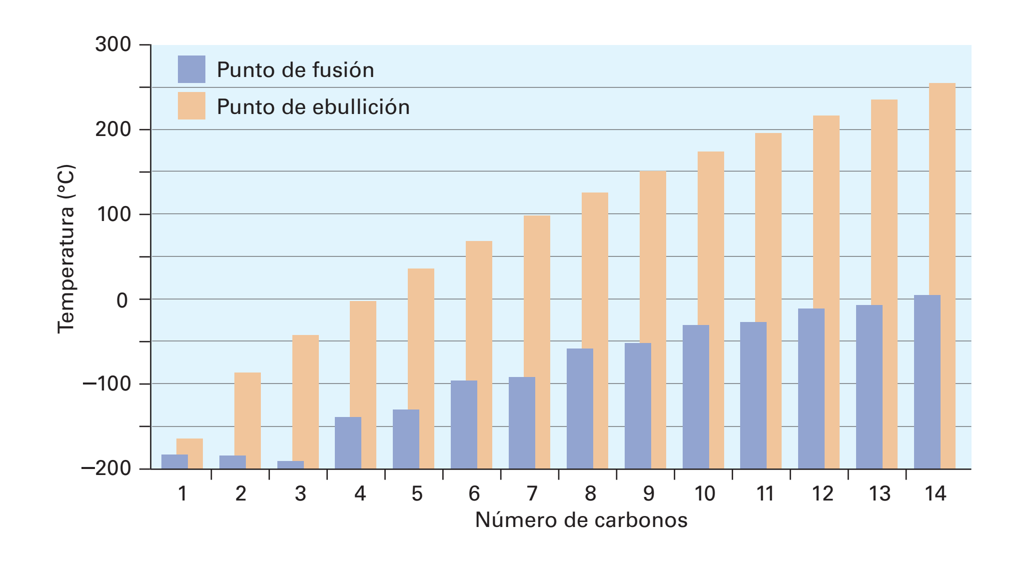


Figura 3.4 Una gráfica de los puntos de fusión y ebullición en función del número de átomos de carbono para los alcanos con cadena recta C_1–C_{14}; hay un incremento regular con el tamaño molecular.

Otro efecto interesante visto en los alcanos es que al incrementar la ramificación, es menor el punto de ebullición del alcano; por tanto, el pentano no ramificado hierve a 36.1 °C, el isopentano (2-metilbutano) tiene una ramificación y hierve a 27.85 °C y el neopentano (2,2-dimetilpropano) tiene dos ramificaciones y hierve a 9.5 °C. De

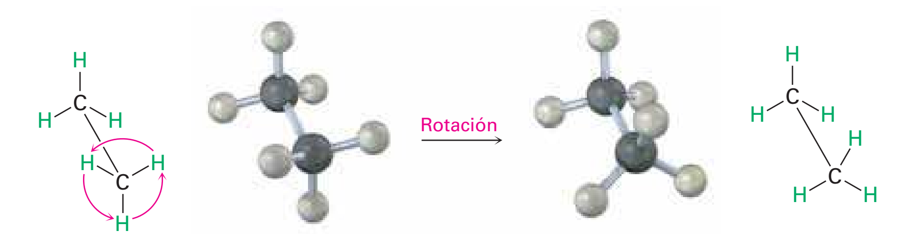
manera similar, el octano hierve a 125.7 °C, mientras el isooctano (2,2,4-trimetilpentano) hierve a 99.3 °C. Los alcanos de cadena ramificada tienen puntos de ebullición más bajos debido a que son un poco más esféricos que los alcanos de cadena recta, tienen áreas de superficie menores y en consecuencia tienen fuerzas de dispersión menores.

3.6 Conformaciones del etano

Hasta ahora, hemos visto principalmente las moléculas en una manera bidimensional y dado poca importancia a cualquiera de las consecuencias que pudieran surgir del arreglo espacial de los átomos en las moléculas. Ahora es tiempo de añadir una tercera dimensión a nuestro estudio. La **estereoquímica** es la rama de la química que estudia los aspectos tridimensionales de las moléculas; en capítulos futuros veremos en varias ocasiones que la estructura tridimensional exacta de una molécula es con frecuencia crucial para determinar sus propiedades o su comportamiento biológico.

Sabemos por la **sección 1.5** que los enlaces σ son cilíndricamente simétricos, en otras palabras, la intersección de un plano que corta a través de un orbital de un enlace sencillo carbono-carbono parece un círculo. Debido a su simetría cilíndrica, es posible la *rotación* alrededor de los enlaces carbono-carbono en las moléculas de cadena abierta; por ejemplo, en el etano ocurre libremente la rotación alrededor del enlace C—C, cambiando constantemente la relación espacial entre los hidrógenos en un carbono y en otro **(figura 3.5)**.

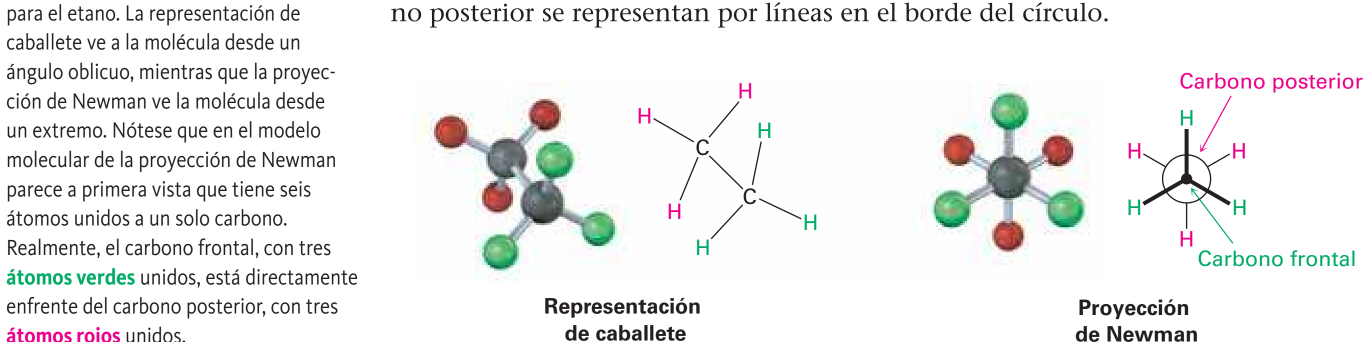
Figura 3.5 La rotación ocurre alrededor del enlace sencillo carbono-carbono en el etano, debido al enlace σ cilíndricamente simétrico.



Se llaman **conformaciones** a los diferentes arreglos de átomos que resultan de la rotación del enlace y se llaman isómeros conformacionales o **confórmeros** a las moléculas que tienen diferentes arreglos; sin embargo, a diferencia de los isómeros constitucionales, por lo regular no puede aislarse a los diferentes confórmeros porque se convierten unos en otros muy rápido.

Como se muestra en la **figura 3.6**, los isómeros conformacionales se representan de dos maneras; una *representación de caballete* ve al enlace carbono-carbono desde un ángulo oblicuo e indica la orientación espacial al mostrar todos los enlaces C—H. Una **proyección de Newman** ve el enlace carbono-carbono directamente desde el extremo y representa con un círculo a los átomos de carbono. Los enlaces unidos al carbono frontal se representan por líneas en el centro del círculo y los enlaces unidos al carbono posterior se representan por líneas en el borde del círculo.

Figura 3.6 Una representación de caballete y una proyección de Newman para el etano. La representación de caballete ve a la molécula desde un ángulo oblicuo, mientras que la proyección de Newman ve la molécula desde un extremo. Nótese que en el modelo molecular de la proyección de Newman parece a primera vista que tiene seis átomos unidos a un solo carbono. Realmente, el carbono frontal, con tres **átomos verdes** unidos, está directamente enfrente del carbono posterior, con tres **átomos rojos** unidos.



No obstante lo que acabamos de decir, realmente no observamos una rotación libre *perfecta* en el etano. Los experimentos muestran que hay una pequeña barrera a la rotación (12 kJ/mol; 2.9 kcal/mol) y que algunos confórmeros son más estables que otros. El confórmero de energía mínima y más estable es uno en el cual los seis enlaces C—H están lo más alejados posible, **alternados** cuando se ve desde un extremo en una proyección de Newman. El confórmero de máxima energía y menos estable es uno en el cual los seis enlaces C—H están lo más cerca posible, **eclipsados** en una proyección de Newman. En cualquier instante, alrededor de 99 por ciento de las moléculas de etano tienen una conformación aproximadamente alternada y sólo alrededor de 1 por ciento están cerca de la conformación eclipsada.

Rotación del carbono posterior 60°

4.0 kJ/mol

4.0 kJ/mol

4.0 kJ/mol

Conformación alternada del etano

Conformación eclipsada del etano

Los 12 kJ/mol adicionales de energía presentes en el confórmero eclipsado del etano se conocen como **tensión torsional**. Su causa ha sido tema de controversia, pero el factor principal es una interacción entre los orbitales de enlace C—H en un carbono con orbitales de antienlace en el carbono adyacente, lo cual estabiliza el confórmero alternado en relación con el confórmero eclipsado. Debido a que la tensión total de 12 kJ/mol surge de las tres interacciones eclipsadas iguales hidrógeno-hidrógeno, podemos asignar un valor de aproximadamente 4.0 kJ/mol (1.0 kcal/mol) a cada interacción. La barrera para rotación que resulta puede ser representada en una gráfica de energía potencial en función del grado de rotación en la cual el ángulo entre los enlaces C—H en los carbonos frontal y posterior vistos desde un extremo (el *ángulo diedro*) completa un círculo de 0° a 360°. Los mínimos de energía ocurren en las conformaciones alternadas y los máximos de energía ocurren en las conformaciones eclipsadas, como se muestra en la **figura 3.7**.

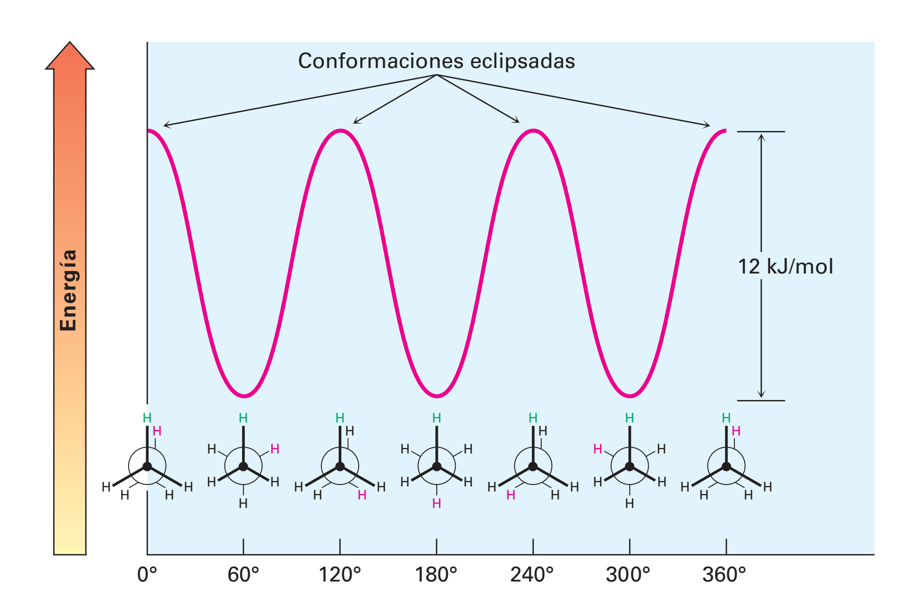


Figura 3.7 Una gráfica de la energía potencial en función de la rotación de enlace en el etano; los confórmeros alternados son 12 kJ/mol menores en energía que los confórmeros eclipsados.

3.7 Conformaciones de otros alcanos

El propano, el siguiente miembro más alto en la serie de los alcanos, también tiene una barrera de torsión que produce una rotación restringida alrededor de los enlaces carbono-carbono. La barrera es ligeramente mayor en el propano que en el etano: un total de 14 kJ/mol (3.4 kcal/mol), contra 12 kJ/mol.

La conformación eclipsada del propano tiene tres interacciones: dos interacciones hidrógeno-hidrógeno del tipo etano y una interacción hidrógeno-metilo adicional; dado que la interacción eclipsada H⟷H es la misma que la del etano y, por tanto, tiene un "costo" de energía de 4.0 kJ/mol, podemos asignar un valor de $14 - (2 \times 4.0) = 6.0$ kJ/mol (1.4 kcal/mol), a la interacción eclipsada H⟷CH_3 **(figura 3.8)**.

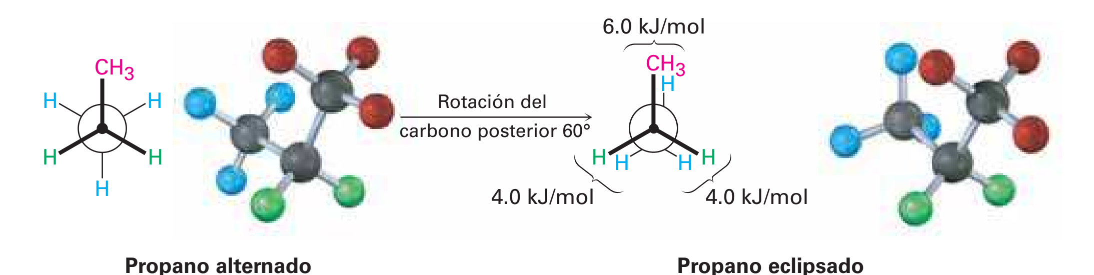
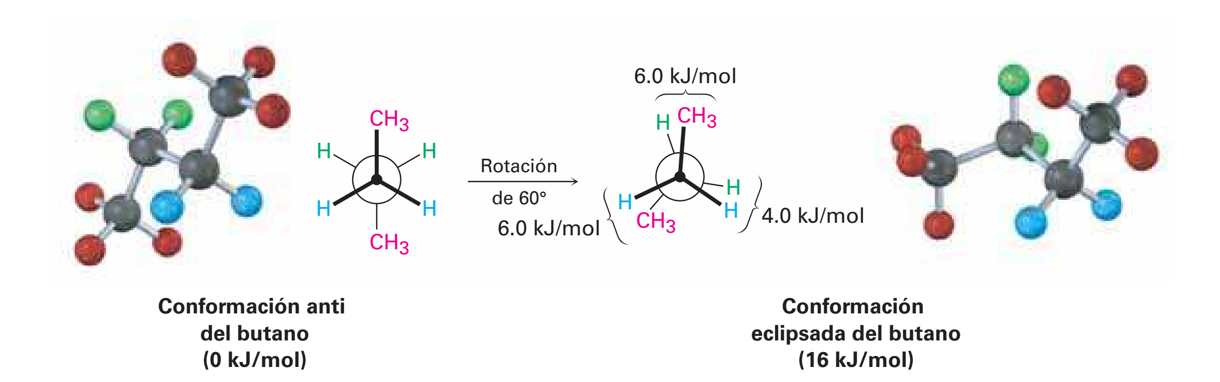


Figura 3.8 Proyecciones de Newman del propano que muestran las conformaciones alternada y eclipsada. El confórmero eclipsado es menor en energía por 14 kJ/mol.

La situación de las conformaciones se vuelve más compleja para alcanos mayores porque no todas las conformaciones alternadas tienen la misma energía y no todas las conformaciones eclipsadas tienen la misma energía; por ejemplo, en el butano el arreglo de energía mínima, llamado **conformación anti**, es en el cual los dos grupos metilo están lo más separados posible, 180° alejados uno del otro. A medida que ocurre la rotación alrededor del enlace C2–C3, se alcanza una conformación eclipsada en la cual hay dos interacciones CH_3⟷H y una interacción H⟷H. Utilizando los valores de energía obtenidos anteriormente del etano y el propano, esta conformación eclipsada es más tensa que la conformación anti por 2×6.0 kJ/mol + 4.0 kJ/mol (dos interacciones CH_3⟷H más una interacción H⟷H), para un total de 16 kJ/mol (3.8 kcal/mol).



A medida que continúa la rotación del enlace, se alcanza un mínimo de energía en la conformación alternada donde los grupos metilos están separados 60°. Llamada la **conformación gauche**, es 3.8 kJ/mol (0.9 kcal/mol) más alta en energía que la conformación anti aun cuando no tiene interacciones eclipsadas. Esta diferencia de energía ocurre debido a que en la conformación gauche los átomos de hidrógeno de los grupos metilo están cerca uno del otro, resultando en lo que se llama *tensión estérica*. La **tensión estérica** es la interacción repulsiva que ocurre cuando los átomos son forzados a acercarse entre sí más de lo que permiten sus radios atómicos; éste es el resultado de tratar de forzar que dos átomos ocupen el mismo espacio.

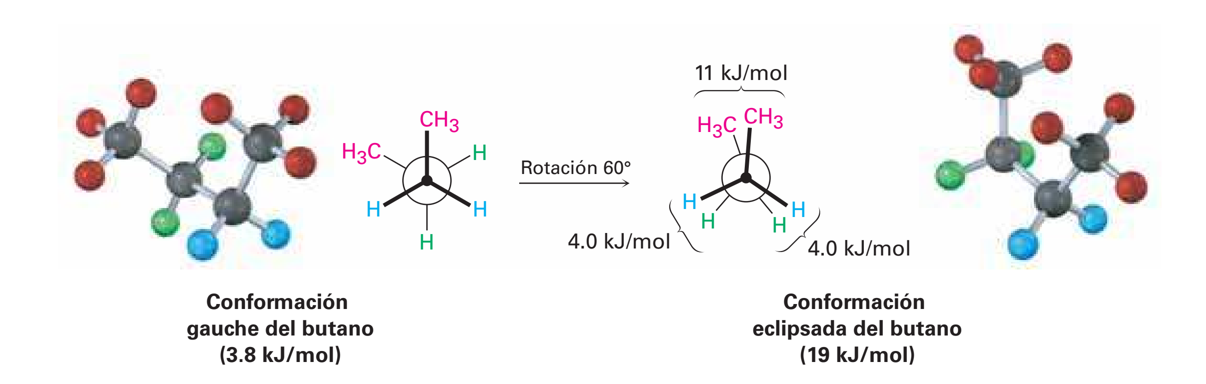
Tensión estérica 3.8 kJ/mol

Rotación 60°

Conformación eclipsada del butano (16 kJ/mol)

Conformación gauche del butano (3.8 kJ/mol)

A medida que el ángulo diedro entre los grupos metilo se aproxima a 0°, se alcanza un máximo de energía en una segunda conformación eclipsada; debido a que los grupos metilo son forzados a acercarse entre sí aún más que en una conformación gauche, se presentan la tensión torsional y la tensión estérica. Para esta conformación ha sido estimada una energía de tensión total de 19 kJ/mol (4.5 kcal/mol), haciendo posible calcular un valor de 11 kJ/mol (2.6 kcal/mol), para la interacción eclipsada $CH_3 \longleftrightarrow CH_3$: tensión total de 19 kJ/mol menos que la tensión de dos interacciones eclipsadas $H \longleftrightarrow H$ (2 × 4.0 kcal/mol) igual a 11 kJ/mol.



Conformación gauche del butano (3.8 kJ/mol)

Conformación eclipsada del butano (19 kJ/mol)

Después de 0° la rotación se vuelve una imagen inversa de lo que ya hemos visto: se alcanza otra conformación gauche, otra conformación eclipsada y finalmente un retorno a la conformación anti. En la **figura 3.9** se muestra una gráfica de la energía potencial en función de la rotación alrededor del enlace C2–C3.

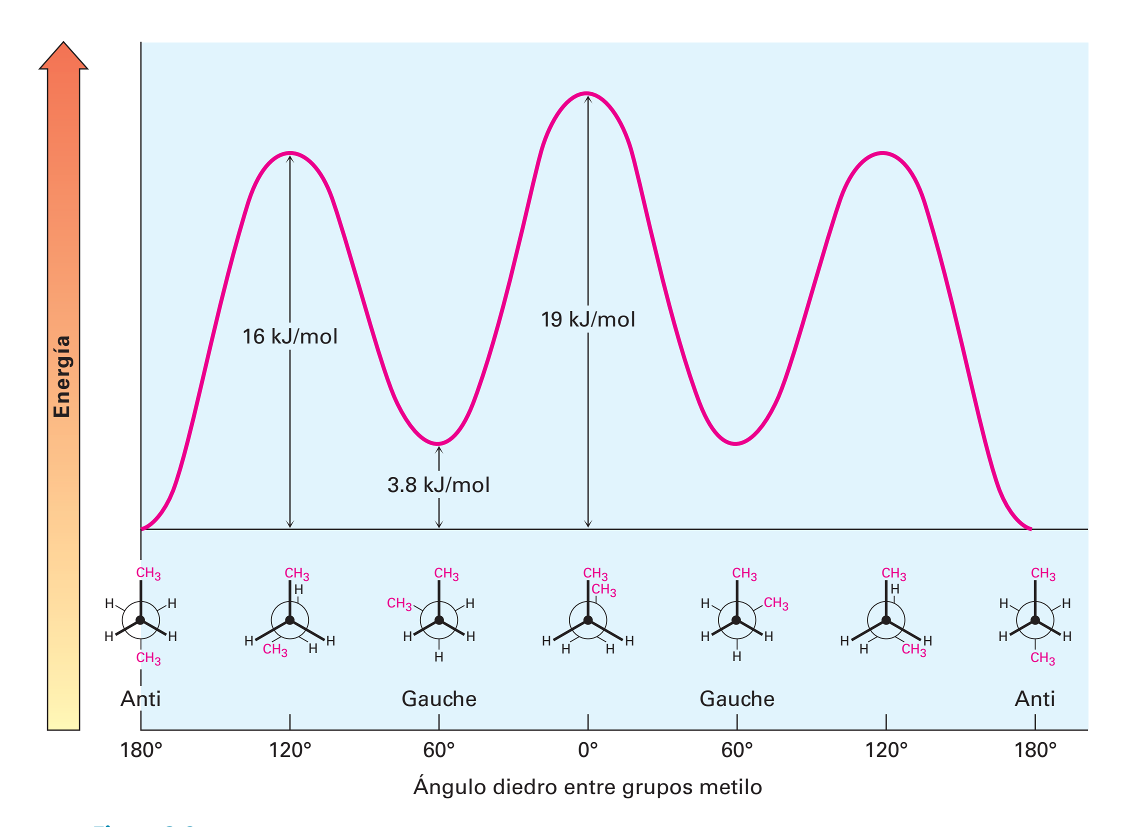


Figura 3.9 Una gráfica de la energía potencial en función de la rotación para el enlace C2-C3 en el butano, el máximo de energía ocurre cuando los dos grupos metilo se eclipsan uno a otro y el mínimo de energía ocurre cuando los dos grupos metilo están separados 180° (anti).

La noción de asignar valores de energía definidos a las interacciones específicas dentro de una molécula es realmente útil y lo retomaremos en el siguiente capítulo; la tabla 3.5 muestra un resumen de lo que hemos visto hasta ahora.

Los mismos principios recién desarrollados para el butano se aplican al pentano, al hexano y a todos los alcanos mayores. La conformación más favorable para cualquier alcano tiene a los enlaces carbono-carbono en arreglos alternados, con los sustituyentes grandes en arreglo anti entre ellos; en la **figura 3.10** se muestra una estructura generalizada de alcano.

Tabla 3.5 Costos de energía para interacciones en los confórmeros de los alcanos

Interacción	Causa	Costo de energía (kJ/mol)	Costo de energía (kcal/mol)
H⟷H eclipsado	Tensión torsional	4.0	1.0
H⟷CH_3 eclipsado	Mayoría del esfuerzo de torsión	6.0	1.4
CH_3⟷CH_3 eclipsado	Tensión torsional y estérica	11	2.6
CH_3⟷CH_3 gauche	Tensión estérica	3.8	0.9

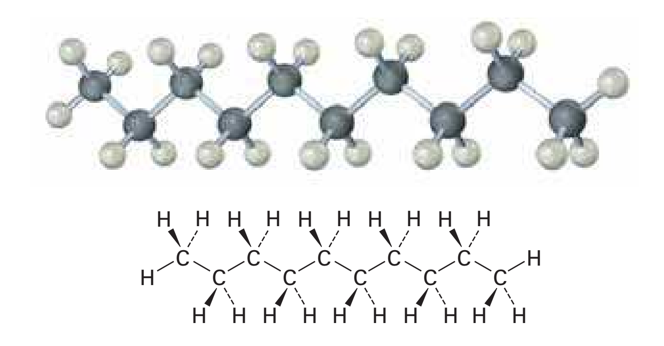


Figura 3.10 La conformación más estable de un alcano es una en la cual todos los sustituyentes están alternados y los enlaces carbono-carbono tienen un arreglo anti, como se muestra en este modelo del decano.

Un punto final: al decir que un confórmero en particular es “más estable” que otro no significa que la molécula adopte y mantenga únicamente la conformación más estable. A temperatura ambiente, las rotaciones alrededor de los enlaces σ ocurren tan rápido que todos los confórmeros están en equilibrio; sin embargo, en cualquier instante un gran porcentaje de las moléculas se encontrarán en una conformación más estable que en una menos estable.

Dibujando proyecciones de Newman

Ejemplo resuelto 3.4

Mirando a lo largo el enlace C1 — C2 del 1-cloropropano, dibuje una proyección de Newman de las conformaciones más y menos estables.

Estrategia

La conformación más estable de un alcano sustituido es usualmente una alternada en la cual los grupos mayores tienen una relación anti. La conformación menos estable es usualmente una eclipsada en la cual los grupos mayores están lo más cercanos posible.

Solución

Cl, H, H, H, H, CH_3

Más estable (alternada)

H_3C, Cl, H, H, H, H

Menos estable (eclipsada)

Problema 3.15

Haga una gráfica de la energía potencial en función del ángulo de rotación del enlace para el propano y asigne valores a la máxima energía.

Problema 3.16

Considere al 2-metilpropano (isobutano) mirando a lo largo del enlace C2—C1:

(a) Dibuje una proyección de Newman de la conformación más estable.

(b) Dibuje una proyección de Newman de la conformación menos estable.

(c) Haga una grafica de energía en función del ángulo de rotación alrededor del enlace C2—C1.

(d) Dado que una interacción eclipsada H⟷H cuesta 4.0 kJ/mol y una interacción eclipsada H⟷CH_3 cuesta 6.0 kJ/mol, asigne valores relativos del máximo y el mínimo en su gráfica.

Problema 3.17

Mire a lo largo del enlace C2—C3 del 2,3-dimetilbutano y dibuje una proyección de Newman de la conformación más estable.

Problema 3.18

Dibuje una proyección de Newman a lo largo del enlace C2—C3 de la siguiente configuración del 2,3-dmetilbutano y calcule una energía de tensión total:

Gasolina | UNA MIRADA MÁS PROFUNDA

La gasolina es un recurso finito. No va a estar ahí para siempre.

El ministro británico del exterior, Ernest Bevin, mencionó en cierta ocasión que: “El reino del cielo funciona con rectitud, pero el reino de la tierra funciona con alcanos.” Bueno, de hecho dijo “funciona con petróleo” no “con alcanos”, pero en esencia son lo mismo. Por mucho las mayores fuentes de alcanos son los depósitos de petróleo y gas natural del mundo. Acumulados desde hace eones, se piensa que estos depósitos se derivaron de la descomposición de materia de plantas y animales, sobre todo de origen marino. El *gas natural* consiste principalmente en metano pero también contiene etano, propano y butano. El *petróleo* es una mezcla compleja de hidrocarburos que hay que refinar antes de poder usarlos.

La era del petróleo se inició en agosto de 1859, cuando el primer pozo del mundo fue perforado por Edwin Drake cerca de Titusville, Pensilvania. El petróleo se destiló en fracciones de acuerdo con el punto de ebullición, pero lo que se buscaba principalmente era el queroseno o petróleo para lámparas con un alto punto de ebullición en lugar de la gasolina. La alfabetización se extendió extensamente en esa época y las personas buscaban una iluminación mejor para leer que la que proveían las velas, y como la gasolina era muy volátil para utilizarse en las lámparas, se le consideró como un producto de desperdicio; sin embargo, como el mundo se ha transformado enormemente desde esos primeros días, ahora es más apreciada la gasolina en lugar del queroseno para lámpara.

La refinación del petróleo comienza con la destilación fraccionada del petróleo crudo en tres cortes principales de acuerdo con el punto de ebullición (pe): gasolina directa (pe de 30–200 °C), queroseno (pe de 175–300 °C), y petróleo caliente o combustible diesel (pe de 275–400 °C). La destilación adicionada a presión reducida produce aceites lubricantes y ceras, y deja un residuo alquitranado de asfalto; sin embargo, la destilación del petróleo crudo es sólo el primer paso para la producción de gasolina directa, la cual resulta ser un combustible pobre para los automóviles debido a que produce *cascabeleo,* una combustión no controlada que puede ocurrir en un motor caliente.

El *número de octanos* de un combustible es la medida por medio de la cual se juzgan sus propiedades antidetonantes. Se ha reconocido por mucho tiempo que los hidrocarburos de cadena

(continúa)

(continuación)

recta son mucho más propensos a inducir el cascabeleo que los compuestos altamente ramificados. Al heptano, un combustible especialmente malo, se le asigna un número 0 de octanos como valor base y al 2,2,4-trimetilpentano, conocido comúnmente como isooctano, un valor de 100.

$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$

Heptano
(número de octanos = 0)

$$\begin{array}{c} CH_3\ \ CH_3 \\ || \\ CH_3CCH_2CHCH_3 \\ | \\ CH_3 \end{array}$$

2,2,4-Trimetilpentano
(número de octanos = 100)

Debido a que la gasolina directa se quema tan pobremente en los motores, los químicos petroleros han diseñado numerosos métodos para producir combustibles de mayor calidad. Uno de éstos es el *craqueo catalítico*, que involucra cortar el queroseno de alto punto de ebullición (C_{11}–C_{14}) y "craquearlo" en moléculas ramificadas más pequeñas adecuadas para utilizarse en la gasolina. Otro proceso llamado *reformación* es utilizado para convertir los alcanos C_6–C_8 en compuestos aromáticos tales como el benceno y el tolueno, los cuales tienen un número de octano sustancialmente mayor que los alcanos. El producto final que va al tanque del automóvil tiene una composición aproximada de 15 por ciento de alcanos de cadena recta C_4–C_8, de 25 a 40 por ciento de alcanos de cadena ramificada C_4–C_{10}, de 10 por ciento de alcanos cíclicos, de 10 por ciento de alquenos de cadena recta y cíclicos y de 25 por ciento de arenos (aromáticos).

Resumen

A pesar de que los alcanos son poco reactivos y rara vez participan en las reacciones químicas, proporcionan un vehículo útil para la introducción de algunas ideas importantes en general. En este capítulo hemos utilizado los alcanos para introducir un enfoque básico para nombrar los compuestos orgánicos y para dar un vistazo inicial a algunos de los aspectos tridimensionales de las moléculas.

Un **grupo funcional** es un grupo de átomos dentro de una molécula grande que tiene una reactividad química característica. Debido a que los grupos funcionales se comportan aproximadamente de la misma manera en las moléculas donde se presentan, las reacciones químicas de las moléculas orgánicas están determinadas principalmente por sus grupos funcionales.

Los **alcanos** son una clase de **hidrocarburos saturados** con la fórmula general C_nH_{2n+2}; no contienen grupos funcionales, son relativamente inertes y pueden ser de **cadena recta** (*normal*) o **ramificados**. Los alcanos se nombran por una serie de reglas de nomenclatura de la IUPAC. Los compuestos que tienen la misma fórmula química pero estructuras diferentes se llaman **isómeros**; más específicamente, los compuestos tales como el butano y el isobutano, los cuales difieren en sus conexiones entre átomos, se llaman **isómeros constitucionales**.

Los enlaces sencillos carbono-carbono en los alcanos se forman por un traslape σ de los orbitales híbridos sp^3 del carbono. La rotación es posible alrededor de los enlaces σ debido a su simetría cilíndrica y, por tanto, los alcanos pueden existir en gran número de **conformaciones** que se interconvierten rápidamente. **Las proyecciones de Newman** hacen posible visualizar las consecuencias espaciales de la rotación del enlace al mirar directamente a lo largo del eje del enlace carbono-carbono. No todas las conformaciones de los alcanos son igualmente estables. La conformación **alternada** del etano es 12 kJ/mol (2.9 kcal/mol) más estable que la conformación **eclipsada** debido a la **tensión torsional**. En general, cualquier alcano es más estable cuando todos sus enlaces están alternados.

Términos clave

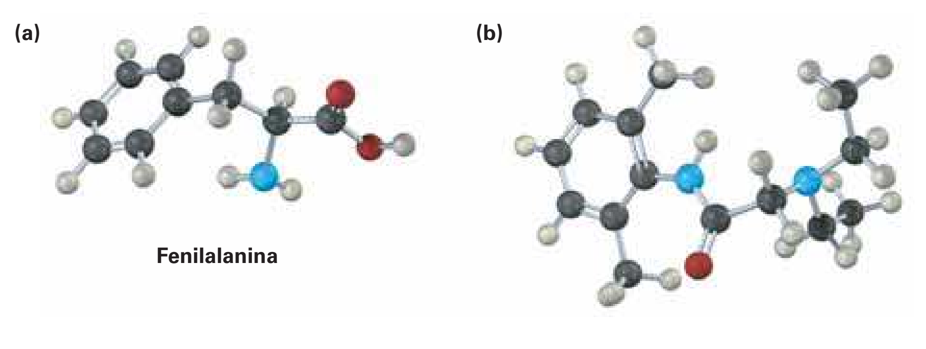
Ejercicios

OWL Versiones interactivas de estos problemas están disponibles en OWL para Química orgánica.

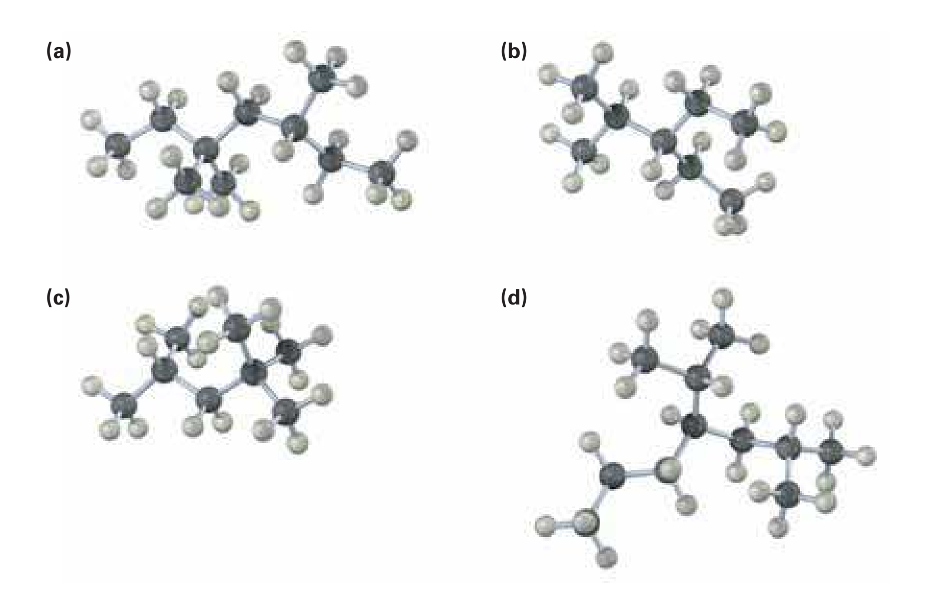
Visualización de la química

(Los problemas 3.1 a 3.18 aparecen dentro del capítulo.)

3.19 Identifique los grupos funcionales en las siguientes sustancias y convierta cada representación en una fórmula molecular (rojo = O, azul = N).



3.20 Dé los nombres de IUPAC para los siguientes alcanos y convierta cada representación en una estructura de esqueletos:



3.21 Dibuje una proyección de Newman a lo largo del enlace C2—C3 de la siguiente conformación de 2-butanol.

Problemas adicionales

Grupos funcionales

3.22 Localice e identifique los grupos funcionales en las siguientes moléculas.

(a) CH_2OH, $NHCH_3$

(b) O

(c) H, N, C, O, CH_3

(d) O, CH_3CHCOH, NH_2

(e) O

(f) Cl, O

3.23 Proponga estructuras que cumplan con las siguientes descripciones:

(a) Una cetona con cinco carbonos **(b)** Una amida de cuatro carbonos
(c) Un éster con cinco carbonos **(d)** Un aldehído aromático
(e) Un ceto éster **(f)** Un amino alcohol

3.24 Proponga estructuras para lo siguiente:

(a) Una cetona C_4H_8O (b) Un nitrilo C_5H_9N
(c) Un dialdehído $C_4H_6O_2$ (d) Un bromoalqueno $C_6H_{11}Br$
(e) Un alcano C_6H_{14} (f) Un hidrocarburo *cíclico* saturado C_6H_{12}
(g) Un dieno (dialqueno) C_5H_8 **(h)** Un ceto alqueno C_5H_8O

3.25 Pronostique la hibridación del átomo de carbono en cada uno de los siguientes grupos funcionales

(a) Cetona **(b)** Nitrilo **(c)** Ácido carboxílico

3.26 Dibuje las estructuras de las siguientes moléculas:

(a) *Biacetilo* $C_4H_6O_2$, una sustancia con aroma a mantequilla; no contiene anillos o enlaces múltiples carbono-carbono
(b) *Etilenimina* C_2H_5N, una sustancia usada en la síntesis de polímeros de melamina; no contiene enlaces múltiples
(c) *Glicerol* $C_3H_8O_3$, una sustancia aislada a partir de la grasa y utilizada en los cosméticos; tiene un grupo —OH en cada carbono.

Isómeros

3.27 Dibuje las estructuras que coincidan con las siguientes descripciones (hay varias posibilidades):
(a) Tres isómeros con la fórmula C_8H_{18}
(b) Dos isómeros con la fórmula $C_4H_8O_2$

3.28 Dibuje las estructuras de los nueve isómeros del C_7H_{16}.

3.29 En cada uno de los siguientes conjuntos, ¿cuáles estructuras representan el mismo compuesto y cuáles representan diferentes compuestos?

(a)
Br
$CH_3CHCHCH_3$
CH_3

CH_3
$CH_3CHCHCH_3$
Br

CH_3
$CH_3CHCHCH_3$
Br

(b)
OH, OH
HO, HO
HO, OH

(c)
CH_3
$CH_3CH_2CHCH_2CHCH_3$
CH_2OH

CH_2CH_3
$HOCH_2CHCH_2CHCH_3$
CH_3

CH_3 CH_3
$CH_3CH_2CHCH_2CHCH_2OH$

3.30 Existen siete isómeros constitucionales con la fórmula $C_4H_{10}O$. Dibuje tantas como pueda.

3.31 Dibuje tantos compuestos como pueda que se ajusten a las siguientes descripciones:
(a) Alcoholes con la fórmula $C_4H_{10}O$ **(b)** Aminas con la fórmula $C_5H_{13}N$
(c) Cetonas con la fórmula $C_5H_{10}O$ **(d)** Aldehídos con la fórmula $C_5H_{10}O$
(e) Ésteres con la fórmula $C_4H_8O_2$ **(f)** Éteres con la fórmula $C_4H_{10}O$

3.32 Dibuje compuestos que contengan lo siguiente:
(a) Un alcohol primario **(b)** Un nitrilo terciario
(c) Un tiol secundario **(d)** Alcoholes primarios y secundarios
(e) Un grupo isopropilo **(f)** Un carbono cuaternario

Nombre de compuestos

3.33 Dibuje y nombre los derivados monobromados del pentano, $C_5H_{11}Br$.

3.34 Dibuje y nombre los derivados monoclorados del 2,5-dimetilhexano, $C_8H_{17}Cl$.

3.35 Dibuje las estructuras para los siguientes nombres:
(a) 2-metilheptano **(b)** 4-etil-2,2-dimetilhexano
(c) 4-etil-3,4-dimetiloctano **(d)** 2,3,4-trimetilheptano
(e) 3,3-dietil-2,5-dimetilnonano **(f)** 4-isopropil-3-metilheptano

3.36 Dibuje un compuesto que:
(a) Tenga únicamente carbonos primarios y terciarios
(b) No tenga carbonos secundarios ni terciarios
(c) Tenga cuatro carbonos secundarios

3.37 Dibuje un compuesto que:
(a) Tenga nueve hidrógenos primarios
(b) Tenga únicamente hidrógenos primarios

3.38 Dé los nombres IUPAC para los siguientes compuestos:

(a)
```
   CH3
   |
CH3CHCH2CH2CH3
```

(b)
```
        CH3
        |
CH3CH2CCH3
        |
        CH3
```

(c)
```
   H3C CH3
     |  |
CH3CHCCH2CH2CH3
        |
        CH3
```

(d)
```
      CH2CH3    CH3
      |         |
CH3CH2CHCH2CH2CHCH3
```

(e)
```
            CH3   CH2CH3
            |     |
CH3CH2CH2CHCH2CCH3
                  |
                  CH3
```

(f)
```
   H3C   CH3
     |   |
CH3C—CCH2CH2CH3
     |   |
   H3C   CH3
```

3.39 Nombre los cinco isómeros del C_6H_{14}.

3.40 Explique por qué es incorrecto cada uno de los siguientes nombres:
(a) 2,2-dimetil-6-etilheptano **(b)** 4-etil-5,5-dimetilpentano
(c) 3-etil-4,4-dimetilhexano **(d)** 5,5,6-trimetiloctano
(e) 2-isopropil-4-metilheptano

3.41 Proponga estructuras y dé los nombres IUPAC para los siguientes compuestos:
(a) Un dietildimetilhexano
(b) Un alcano (3-metilbutil)-sustituido

Conformaciones

3.42 Considere al 2-metilbutano (isopentano). Mirando a lo largo del enlace C2−C3:
(a) Dibuje una proyección de Newman de la conformación más estable.
(b) Dibuje una proyección de Newman de la conformación menos estable.
(c) Dado que una interacción eclipsada $CH_3 \longleftrightarrow CH_3$ cuesta 11 kJ/mol (2.5 kcal/mol) y una interacción de gauche $CH_3 \longleftrightarrow CH_3$ cuesta 3.8 kJ/mol (0.9 kcal/mol), haga una gráfica cuantitativa de energía en función de la rotación alrededor del eje C2−C3.

3.43 ¿Cuáles son las energías relativas de las tres conformaciones alternadas posibles alrededor del enlace C2−C3 en el 2,3-dimetilbutano? (Véase el problema 3.42.)

3.44 Construya un diagrama cualitativo de la energía potencial para la rotación alrededor del enlace C−C del 1,2-dibromoetano. ¿Cuál es la conformación que esperaría sea la más estable? Etiquete las conformaciones anti y gauche del 1,2-dibromoetano.

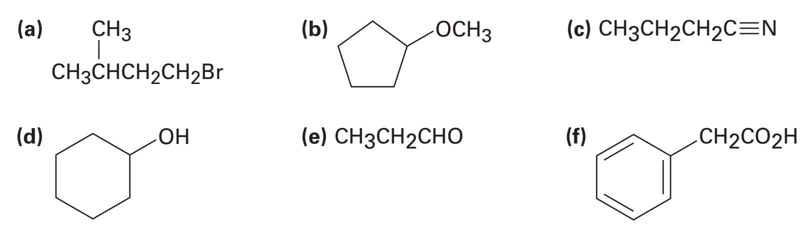
3.45 ¿Cuál conformación del 1,2-dibromoetano (problema 3.44) esperaría que tenga el mayor momento dipolar? El momento dipolar del 1,2 dibromoetano observado es $\mu = 1.0$ D. ¿Qué le indica esto acerca de la conformación real de la molécula?

3.46 Dibuje la conformación más estable del pentano y utilice cuñas y líneas punteadas para representar los enlaces que salgan y vayan hacia atrás del papel, respectivamente.

3.47 Dibuje la conformación más estable del 1,4-diclorobutano, utilice cuñas y líneas punteadas para representar enlaces que salgan y vayan hacia atrás del papel, respectivamente.

Problemas generales

3.48 Para cada uno de los siguientes compuestos, dibuje un isómero que tenga los mismos grupos funcionales.



3.49 El ácido málico, $C_4H_6O_5$, se ha aislado de las manzanas; es un ácido dicarboxílico debido a que reacciona con dos equivalentes molares de la base.

(a) Dibuje por lo menos cinco estructuras posibles.

(b) Si el ácido málico es un alcohol secundario, ¿cuál es su estructura?

3.50 El formaldehído, $H_2C{=}O$, es conocido por todos los biólogos debido a su utilidad en la preservación de tejidos. Cuando es puro, el formaldehído se *trimeriza* para formar trioxano, $C_3H_6O_3$, el cual asombrosamente no tiene grupos carbonilo. Sólo es posible un derivado monobromado ($C_3H_5BrO_3$) del trioxano. Proponga una estructura para el trioxano.

3.51 La barrera para la rotación alrededor del enlace C−C en el bromoetano es de 15 kJ/mol (3.6 kcal/mol).

(a) ¿Cuál es el valor de energía que podría asignar a una interacción eclipsada H⟷Br?

(b) Construya un diagrama cuantitativo de la energía potencial en función de la rotación del enlace para el bromoetano.

3.52 Aumentar la sustitución alrededor de un enlace produce un incremento en la tensión; por ejemplo, tome los cuatro butanos sustituidos enlistados abajo; para cada compuesto, mire a lo largo del enlace C2−C3 y dibuje una proyección de Newman para las conformaciones más estable y menos estable. Use los datos de la tabla 3.5 para asignar los valores de la energía de tensión para cada conformación ¿Cuál de las ocho conformaciones es la más tensa? ¿Cuál es la menos tensa?

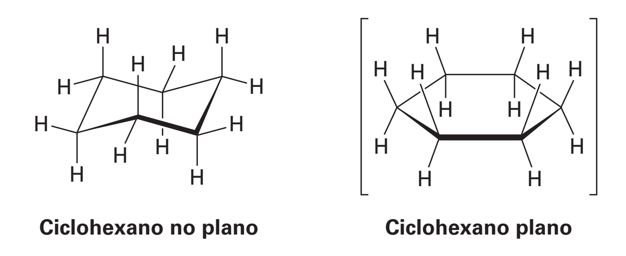
(a) 2-metilbutano **(b)** 2.2-dimetilbutano

(c) 2,3-dimetilbutano **(d)** 2,2,3-trimetilbutano

3.53 Los agentes para bajar el colesterol llamados *estatinas,* como la simvastatina (Zocor) y la pravastatina (Pravachol), están entre los fármacos más ampliamente prescritos en el mundo, con ventas anuales estimadas en 15 mil millones de dólares. Identifique los grupos funcionales en ambas y diga en qué difieren las dos sustancias.

Simvastatina (Zocor) **Pravastatina (Pravachol)**

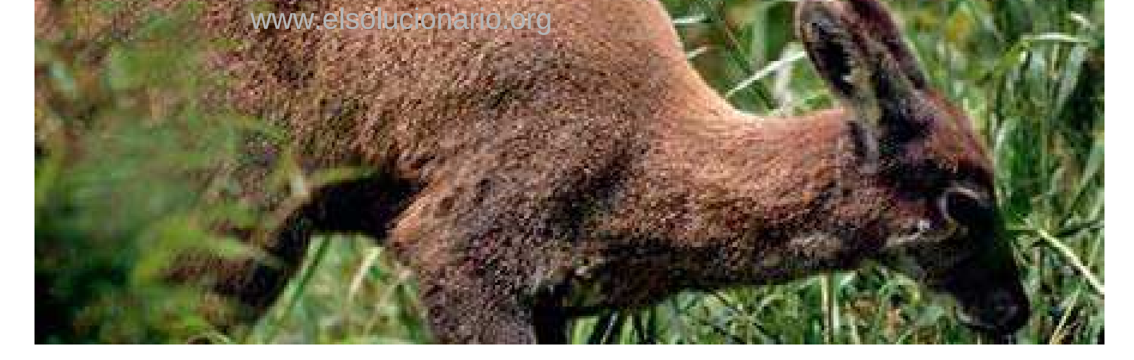
3.54 En el siguiente capítulo trataremos los *cicloalcanos,* hidrocarburos cíclicos saturados, y veremos que las moléculas por lo general adoptan conformaciones no planas, sino plegadas; por ejemplo, el ciclohexano tiene una forma plegada como una silla de una sala de espera en lugar de una forma plana. ¿Por qué?



Ciclohexano no plano **Ciclohexano plano**

3.55 En el siguiente capítulo veremos que hay dos sustancias isoméricas llamadas 1,2-dimetilciclohexano. Explique.

1,2-Dimetilciclohexano



La glándula almizclera del ciervo almizclero macho del Himalaya segrega una sustancia, una vez utilizada en perfumería, que contiene cicloalcanos de 14 a 18 átomos de carbono. © Indiapicture / Alamy

Compuestos orgánicos: cicloalcanos y su estereoquímica

Hasta ahora sólo hemos visto compuestos de cadena abierta, pero la mayor parte de los compuestos orgánicos contienen *anillos* de átomos de carbono; por ejemplo, el ácido crisantémico cuyos ésteres aparecen en forma natural como los componentes activos insecticidas de las flores de crisantemo, contiene un anillo con tres miembros (ciclopropano).

Ácido crisantémico

Las *prostaglandinas,* hormonas potentes que controlan una extraordinaria variedad de funciones fisiológicas en los humanos, contienen un anillo con cinco miembros (ciclopentano).

Prostaglandina E_1

Los *esteroides*, como la cortisona, contienen cuatro anillos unidos entre sí, 3 de seis miembros (ciclohexano) y uno de cinco. Hablaremos de los esteroides y sus propiedades más detalladamente en las **secciones 27.6 y 27.7**.

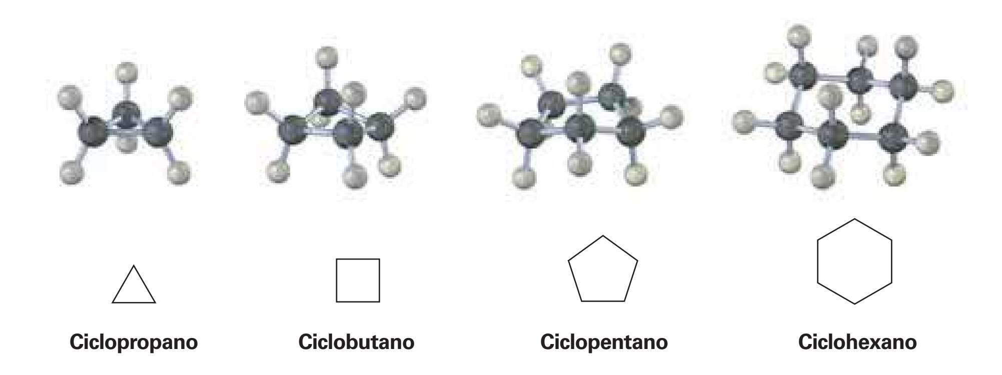
Cortisona

OWL Ingrese a OWL para Química orgánica en **www.cengage.com/owl** para ver tutoriales y simulaciones, desarrollar habilidades para resolver problemas y una completa asignación de tareas en línea por parte de su profesor.

¿Por qué este capítulo? En capítulos posteriores veremos numerosos ejemplos donde la química de un grupo funcional dado está afectada fuertemente al estar en un anillo en lugar de una cadena abierta; debido a que las moléculas cíclicas se encuentran comúnmente en la mayoría de los fármacos y en todas las clases de biomoléculas, incluyendo las proteínas, los lípidos, los carbohidratos los ácidos nucleicos, es importante que se comprendan los efectos de sus estructuras cíclicas.

4.1 Nomenclatura de los cicloalcanos

A los hidrocarburos cíclicos saturados se les llama **cicloalcanos**, o compuestos **alicíclicos** (**ali**fático **cíclico**). Debido a que los cicloalcanos consisten en unidades de anillos de $-CH_2-$, tienen la fórmula general $(CH_2)_n$ o C_nH_{2n} y pueden ser representados por polígonos en dibujos de esqueleto.



Los cicloalcanos sustituidos se nombran por reglas similares a las que vimos en el capítulo anterior para los alcanos de cadena abierta **(sección 3.4)**; y para la mayor parte de los compuestos hay sólo dos pasos.

PASO 1

Encontrar la cadena o ciclo principal.

Contar el número de átomos de carbono en el anillo y en la cadena sustituyente más larga. Si el número de átomos de carbono en el anillo es igual o mayor que en el sustituyente, el compuesto se nombra como un cicloalcano, sustituido con alquilos, pero si el número de átomos de carbono en el sustituyente más grande es mayor que en el anillo, el compuesto se nombra como un alcano sustituido con cicloalquilo, por ejemplo:

CH_3 — $CH_2CH_2CH_2CH_3$

3 carbonos 4 carbonos

Metilciclopentano **1-Ciclopropilbutano**

PASO 2

Numerar los sustituyentes y escribir el nombre.

Para un cicloalcano sustituido con alquilos o halógenos, seleccione un punto de unión como el carbono 1 y numere los sustituyentes en el anillo de tal manera

que el *segundo* sustituyente tenga el número más bajo posible. Si sigue existiendo ambigüedad, numere de tal manera que el tercero o cuarto sustituyente tenga el número más bajo posible, hasta que se encuentre un punto de diferencia.

1,3-Dimetilciclohexano (Bajo) *NO* **1,5-Dimetilciclohexano** (Alto)

2-Etil-1,4-dimetilcicloheptano (Bajo, Bajo) *NO* **1-Etil-2,6-dimetilcicloheptano** (Alto), **3-Etil-1,4-dimetilcicloheptano** (Alto)

(a) Cuando estén presentes dos o más grupos alquilo diferentes que potencialmente puedan recibir el mismo número, numérelos por prioridad alfabética ignorando los prefijos numéricos como di y tri.

1-Etil-2-metilciclopentano *NO* **2-Etil-1-metilciclopentano**

(b) Si se presentan halógenos, trátelos igual que los grupos alquilo.

1-Bromo-2-metilciclobutano *NO* **2-Bromo-1-metilciclobutano**

Algunos ejemplos adicionales son los siguientes:

Br, 1, 2, 3, 4, 5, 6, CH_3CH_2, CH_3

1-Bromo-3-etil-5-metil-ciclohexano

CH_3, $CHCH_2CH_3$

(1-Metilpropil)ciclobutano o *sec*-butilciclobutano

Cl, 1, 2, 3, 4, 5, CH_3, CH_2CH_3

1-Cloro-3-etil-2-metil-ciclopentano

Problema 4.1

Dé los nombres IUPAC para los siguientes cicloalcanos:

(a) CH_3, CH_3

(b) $CH_2CH_2CH_3$, CH_3

(c)

(d) CH_2CH_3, Br

(e) CH_3, $CH(CH_3)_2$

(f) Br, CH_3, $C(CH_3)_3$

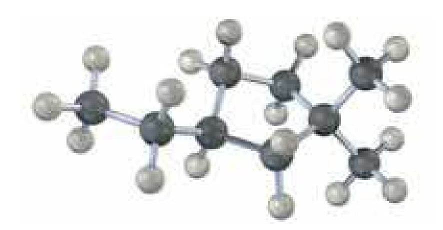
Problema 4.2

Dibuje las estructuras correspondientes a los siguientes nombres IUPAC:

(a) 1,1-dimetilciclooctano **(b)** 3-ciclobutilhexano
(c) 1,2-diclorociclopentano **(d)** 1,3-dibromo-5-metilciclohexano

Problema 4.3

Nombre el siguiente cicloalcano:



4.2 Isomería cis-trans en los cicloalcanos

En varios aspectos, la química de los cicloalcanos es como la de los alcanos de cadena abierta: ambos son no polares y bastante inertes; sin embargo, hay diferencias importantes. Una de ellas es que los cicloalcanos son menos flexibles que los alcanos de

cadena abierta. En contraste con la rotación relativamente libre alrededor de los enlaces sencillos en los alcanos de cadena abierta **(secciones 3.6 y 3.7)**, hay mucho menos libertad en los cicloalcanos. Por ejemplo, el ciclopropano debe ser una molécula plana y rígida porque tres puntos (los átomos de carbono), definen un plano y no puede haber rotación de enlace alrededor de un enlace carbono-carbono en el ciclopropano sin romper el anillo **(figura 4.1)**.

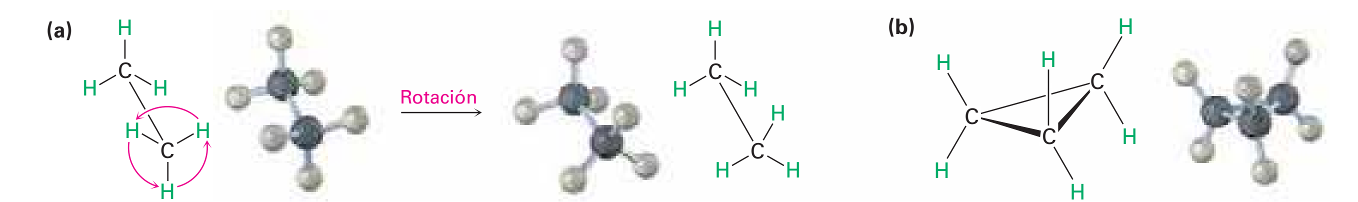


Figura 4.1 **(a)** La rotación ocurre alrededor del enlace carbono-carbono del etano, pero **(b)** no es posible la rotación alrededor de los enlaces carbono-carbono en el ciclopropano sin romper el anillo.

Los cicloalcanos más grandes tienen libertad rotacional creciente y los anillos muy grandes (C_{25} en adelante) son tan flexibles que casi no se distinguen de los alcanos de cadena abierta; sin embargo, los anillos de tamaños comunes (C_3–C_7) están restringidos severamente en sus movimientos moleculares.

Debido a sus estructuras cíclicas, los cicloalcanos tienen dos caras según se ve el borde, una cara "superior" y una cara "inferior". Como resultado, es posible la isomería en los cicloalcanos sustituidos, por ejemplo, hay dos diferentes isómeros del 1,2-dimetilciclopropano, uno con los dos grupos metilo en la misma cara del anillo y uno con los metilos en caras opuestas **(figura 4.2)**; ambos isómeros son compuestos estables y ninguno se puede convertir en el otro sin romper y reformar sus enlaces químicos.

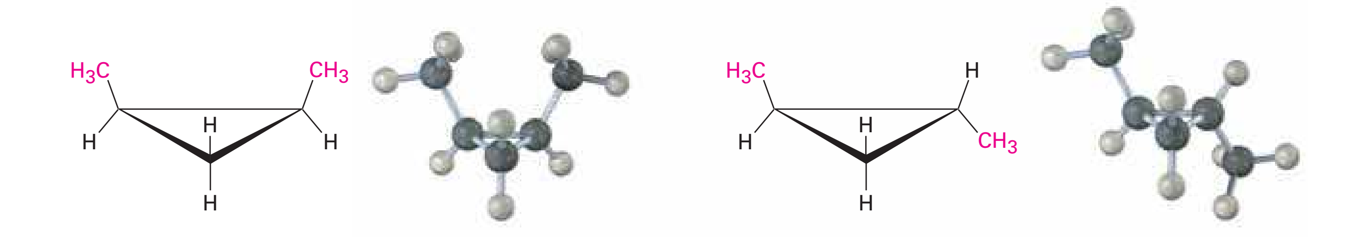


Figura 4.2 Hay dos diferentes isómeros del 1,2-dimetilciclopropano, uno con los grupos metilo en la misma cara del anillo (cis), y otro con los grupos metilo en caras opuestas del anillo (trans). Los dos isómeros no se interconvierten.

Contrario a los isómeros constitucionales butano e isobutano **(sección 3.2)**, los cuales tienen sus átomos conectados en un orden diferente, los dos 1,2-dimetilciclopropanos tienen el mismo orden de las conexiones pero difieren en la orientación espacial de los átomos; tales compuestos, que tienen sus átomos conectados en el mismo orden pero difieren en la orientación tridimensional, se llaman isómeros estereoquímicos o **estereoisómeros**. Generalmente, el término **estereoquímica** se

utiliza para referirse a los aspectos tridimensionales de la estructura y reactividad químicas.

Isómeros constitucionales (diferentes conexiones entre átomos): $CH_3-CH(CH_3)-CH_3$ y $CH_3-CH_2-CH_2-CH_3$

Estereoisómeros (mismas conexiones pero diferente geometría tridimensional): cis- y trans-1,2-dimetilciclopropano (H₃C, CH₃ / H, H y H₃C, H / H, CH₃)

Los 1,2-dimetilciclopropanos son miembros de una subclase de estereoisómeros llamados **isómeros cis-trans**, y para distinguir entre ellos se utilizan los prefijos *cis*- (del latín "en el mismo lado") y *trans*- (del latín "a través"); la isomería cis-trans se presenta por lo común en los cicloalcanos sustituidos y en un gran número de moléculas cíclicas biológicas.

***cis*-1,3-Dimetilciclobutano**   ***trans*-1-Bromo-3-etilciclopentano**

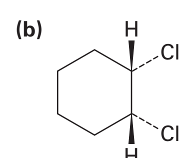
Nomenclatura de los cicloalcanos

Ejemplo resuelto 4.1

Nombre las siguientes sustancias, incluyendo el prefijo *cis*- o *trans*-:

(a) (ciclopentano con H, CH_3 / H_3C, H)

(b)



Estrategia

En estas vistas, el anillo está casi en el plano de la página, un enlace en forma de cuña va hacia afuera de la página y un enlace punteado va hacia adentro de la misma; dos sustituyentes son cis si ambos van hacia afuera o hacia adentro de la página, y son trans si uno va hacia adentro y el otro hacia afuera de la página.

Solución

(a) *trans*-1,3-dimetilciclopentano   **(b)** *cis*-1,2-diclorociclohexano

Problema 4.4

Nombre las siguientes sustancias, incluyendo el prefijo *cis*- o *trans*-:

(a) (ciclohexano con H, CH_3 / Cl, H)

(b) (cicloheptano con H_3C, H / CH_2CH_3, H)

Problema 4.5

Dibuje las estructuras de las siguientes moléculas:

(a) *trans*-1-bromo-3-metilciclohexano **(b)** *cis*-1,2-dimetilciclobutano

(c) *trans*-1-*ter*butil-2-etilciclohexano

Problema 4.6

La prostaglandina $F_{2\alpha}$, una hormona que provoca la contracción uterina durante el parto, tiene la siguiente estructura. ¿Los dos grupos hidroxilo (—OH), en el anillo del ciclopentano son cis o trans? ¿Qué pasa con las dos cadenas de carbono unidas al anillo?

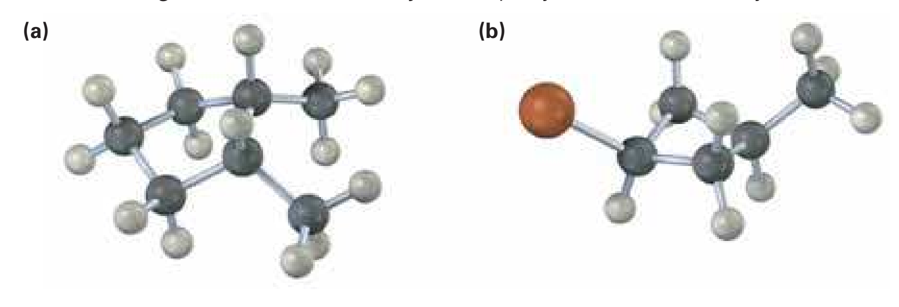
HO H H CO_2H HO H H CH_3 HO H

Prostaglandina $F_{2\alpha}$

Problema 4.7

Nombre las siguientes sustancias, incluyendo el prefijo *cis-* o *trans-* (café rojizo = Br):

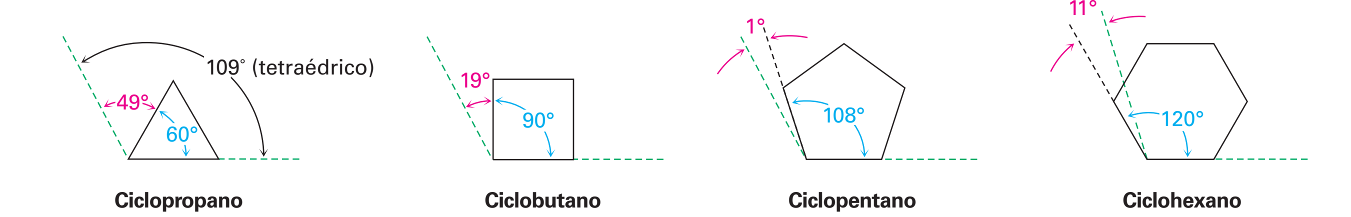
(a) **(b)**



4.3 Estabilidad de los cicloalcanos: tensión en el anillo

A finales de 1800, los químicos sabían que existían moléculas cíclicas, pero no eran claras las limitaciones acerca del tamaño del anillo, y aunque se conocían varios compuestos que contenían anillos con cinco y seis miembros, no se habían preparado con anillos de tamaño menor o mayor, a pesar de los esfuerzos realizados.

En 1885, Adolf von Baeyer propuso una interpretación teórica de esta observación, al sugerir que los anillos menores y mayores podrían ser inestables debido a la **tensión angular**, es decir, la tensión inducida en la molécula cuando los ángulos de enlace son forzados a desviarse del valor tetraédrico ideal de 109°. Baeyer basó sus sugerencias en la simple noción geométrica de que un anillo con tres miembros (ciclopropano), debe ser un triángulo equilátero con ángulos de enlace de 60° en lugar de 109°, un anillo con cuatro miembros (ciclobutano), debe ser un cuadrado con ángulos de enlace de 90°, un anillo con cinco miembros debe ser un pentágono regular con ángulos de enlace de 108°, y así sucesivamente. Continuando con este argumento, los anillos mayores deben estar tensionados al tener ángulos de enlace que son mucho mayores que 109°.



Ciclopropano **Ciclobutano** **Ciclopentano** **Ciclohexano**

¿Cuáles son los hechos? Para medir la cantidad de tensión en un compuesto, debemos medir su energía total y luego restar la energía de un compuesto de referencia libre de tensión. La diferencia entre los dos valores debe representar la cantidad de energía extra en la molécula debido a la tensión. La manera experimental más sencilla de hacer esto para un cicloalcano es medir su *calor de combustión*; esto es, la cantidad de calor liberada cuando el compuesto se quema completamente con oxígeno, y cuanto mayor es la energía (tensión) que contenga el compuesto, se libera más energía (calor) en la combustión.

$$(CH_2)_n + 3n/2\ O_2 \longrightarrow n\ CO_2 + n\ H_2O + \textbf{Calor}$$

Debido a que el calor de la combustión de un cicloalcano depende de su tamaño, necesitamos ver los calores de combustión por unidad de CH_2. Restando un valor de referencia derivado a partir de un alcano acíclico libre de tensión y luego multiplicándolo por el número de unidades CH_2 en el anillo se obtiene la energía de tensión total; la **figura 4.3** muestra los resultados.

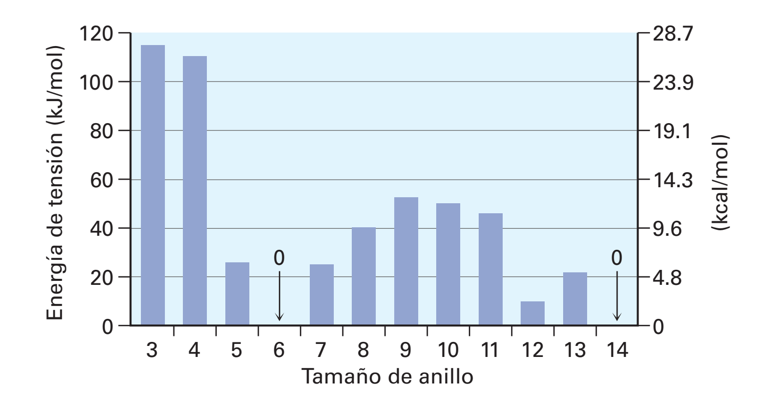


Figura 4.3 Energías de tensión de los cicloalcanos, calculadas al tomar la diferencia entre el calor de combustión del cicloalcano por CH_2 y el calor de combustión del alcano acíclico por el número de unidades de CH_2 en el anillo. Los anillos pequeños y medianos están tensionados, pero los anillos del ciclohexano y los más grandes están libres de tensión.

Los datos en la figura 4.3 muestran que la teoría de Baeyer sólo es parcialmente correcta; el ciclopropano y el ciclobutano de hecho están tensados, tal como se predijo, pero el ciclopentano está más tensado que lo predicho y el ciclohexano está libre de tensión. Los cicloalcanos de tamaño intermedio sólo tienen una tensión modesta y los anillos de 14 carbonos o más están libres de tensión, entonces ¿por qué está equivocada la teoría de Baeyer?

La teoría de Baeyer está equivocada por la simple razón de que supuso que todos los cicloalcanos deben ser planos; de hecho, como veremos brevemente, la mayor parte de los cicloalcanos *no* son planos, y adoptan conformaciones tridimensionales plegadas que permiten que los ángulos de enlace sean casi tetraédricos; como resultado, la tensión angular ocurre únicamente en anillos con tres y cuatro miembros que tienen poca flexibilidad. Para la mayor parte de los tamaños de anillo, particularmente los cicloalcanos de anillos medianos (C_7–C_{11}), la tensión torsional ocasionada por las interacciones eclipsadas H⟷H en los carbonos adyacentes **(sección 3.6)** y la tensión estérica ocasionada por la repulsión entre los átomos no enlazados que se aproximan muy cercanamente **(sección 3.7)** son los factores más importantes; por tanto, tres tipos de tensión contribuyen a la energía total de un cicloalcano.

- **Tensión angular:** la tensión debida a la expansión o compresión de los ángulos de enlace
- **Tensión torsional:** la tensión debida al eclipsamiento de enlaces en los átomos vecinos
- **Tensión estérica:** la tensión debida a las interacciones repulsivas cuando los átomos se acercan mucho entre sí

Problema 4.8

Cada interacción de eclipsamiento H ⟷ H en el etano cuesta alrededor de 4.0 kJ/mol. ¿Cuántas de tales interacciones están presentes en el ciclopropano? ¿Qué fracción de los 115 kJ/mol (27.5 kcal/mol) de la energía de tensión total del ciclopropano se debe a la tensión torsional?

Problema 4.9

El *cis*-1,2-dimetilciclopropano tiene más tensión que el *trans*-1,2-dimetilciclopropano, ¿cómo podría explicar esta diferencia?, ¿cuál de los dos compuestos es más estable?

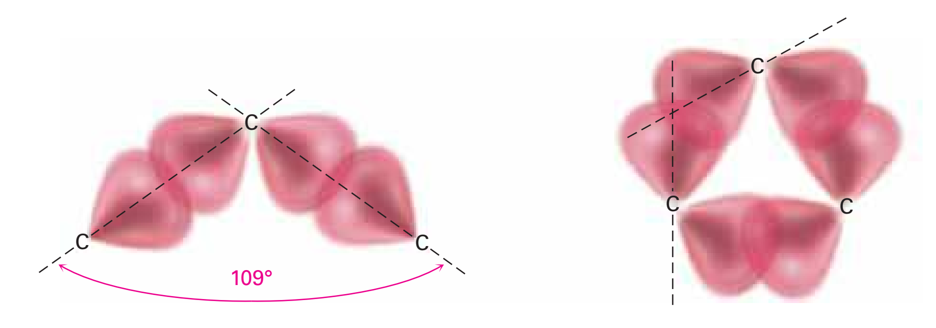
4.4 Conformaciones de los cicloalcanos

Ciclopropano

El ciclopropano es el más tensado de todos los anillos, en primer lugar a causa de la tensión angular ocasionada por sus ángulos de enlace C–C–C de 60°; además, el ciclopropano también tiene una tensión torsional considerable porque los enlaces C–H en los átomos de carbono vecinos están eclipsados **(figura 4.4)**.

Figura 4.4 La estructura del ciclopropano muestra el eclipsamiento de los enlaces C–H vecinos que da un incremento en la tensión torsional. El inciso **(b)** es una proyección de Newman a lo largo de un enlace C–C.

¿Cómo puede el modelo del orbital híbrido de enlace explicar la gran distorsión de los ángulos de enlace a partir del valor normal tetraédrico de 109° a 60° en el ciclopropano? La respuesta es que el ciclopropano tiene *enlaces angulares o doblados*. En un alcano no tensado, el enlace máximo se alcanza cuando dos átomos tienen sus orbitales traslapados apuntando directamente uno hacia el otro. En el ciclopropano, los orbitales no pueden apuntar directamente uno hacia el otro; más bien, se traslapan en un ángulo pequeño, y el resultado es que los enlaces del ciclopropano son más débiles y más reactivos que los enlaces de un alcano típico: −255 kJ/mol (61 kcal/mol) para un enlace C–C en el ciclopropano frente a 370 kJ/mol (88 kcal/mol) para un enlace C–C en el propano de cadena abierta.



Ciclobutano

El ciclobutano tiene menor tensión angular que el ciclopropano pero tiene más tensión torsional debido a su mayor número de hidrógenos en el anillo, y como resultado, la tensión total de los dos compuestos es casi la misma: 110 kJ/mol (26.4 kcal/mol) para el ciclobutano frente a 115 kJ/mol (27.5 kcal/mol) para el ciclopropano. El ciclobutano no es completamente plano pero está ligeramente doblado, de manera que un átomo de carbono permanece alrededor de 25° por encima del plano de los otros tres **(figura 4.5)**. El efecto de este ligero doblez es *incrementar* la tensión angular pero *disminuir* la tensión torsional hasta que se alcanza un balance de energía mínima entre los dos efectos opuestos.

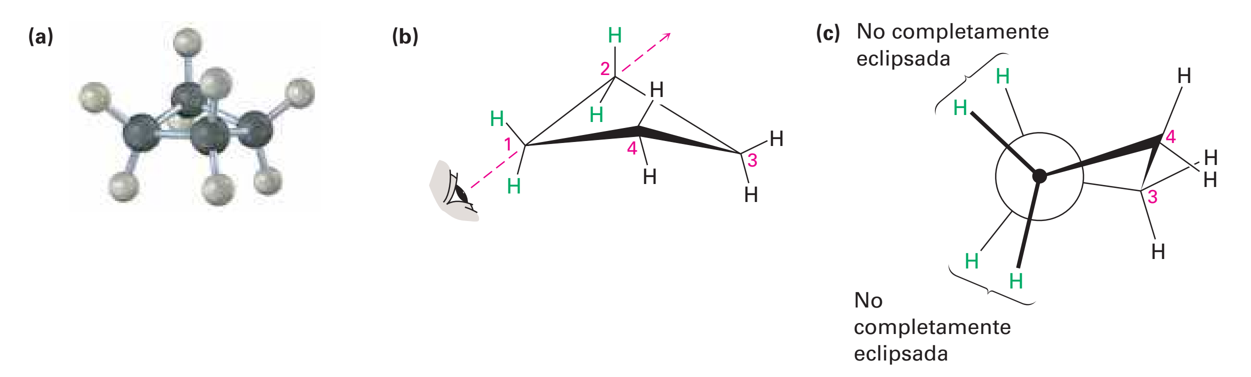


Figura 4.5 La conformación del ciclobutano. El inciso **(c)** es una proyección de Newman a lo largo del enlace C—C, que muestra que los enlaces vecinos C—H no están completamente eclipsados.

Ciclopentano

Baeyer predijo que el ciclopentano estaría casi libre de tensión pero en realidad tiene una energía de tensión total de 26 kJ/mol (6.2 kcal/mol). Aunque el ciclopentano plano prácticamente no tiene tensión angular, posee una gran cantidad de tensión torsional. Por tanto, el ciclopentano se tuerce para adoptar una conformación no plana plegada que lleva a un balance entre la tensión angular incrementada y la tensión torsional disminuida. Cuatro de los átomos de carbono del ciclopentano están aproximadamente en el mismo plano, con el quinto átomo de carbono doblado hacia afuera del plano; la mayor parte de los hidrógenos están alternados respecto a sus vecinos **(figura 4.6)**.

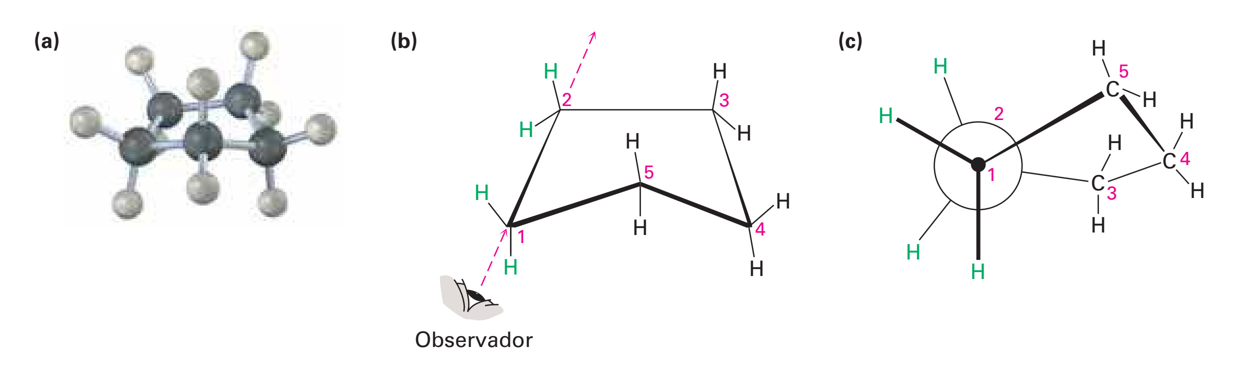


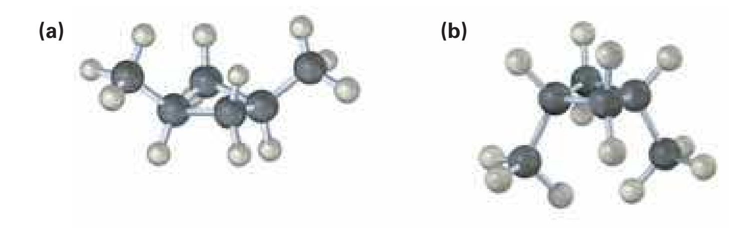
Figura 4.6 La conformación del ciclopentano. Los carbonos 1, 2, 3 y 4 están casi en el plano, pero el carbono 5 está fuera del plano. El inciso **(c)** es una proyección de Newman a lo largo del enlace C1—C2, que muestra que los enlaces C—H vecinos están casi alternados.

Problema 4.10

¿Cuántas interacciones eclipsadas H⟷H estarían presentes si el ciclopentano fuera plano? Suponiendo un costo de energía de 4.0 kJ/mol para cada interacción eclipsada, ¿cuánta tensión torsional tendría el ciclopentano plano? A partir de que la tensión total medida del ciclopentano es de 26 kJ/mol, ¿cuánta de la tensión torsional se libera al plegarse?

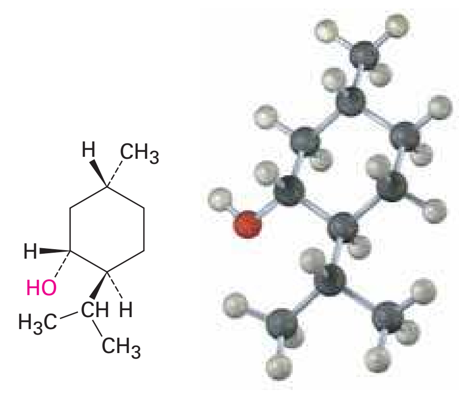
Problema 4.11

Se muestran las dos conformaciones del *cis*-1,3-dimetilciclobutano. ¿Cuál es la diferencia entre ellas y cuál cree que sea probablemente la más estable?



4.5 Conformaciones del ciclohexano

Los ciclohexanos sustituidos son los cicloalcanos más comunes y se encuentran abundantemente en la naturaleza. Un gran número de compuestos, incluyendo los esteroides y varios agentes farmacéuticos, tienen anillos de ciclohexano; por ejemplo, el agente saborizante mentol tienen tres sustituyentes en un anillo con seis miembros.



Mentol

El ciclohexano adopta una forma tridimensional libre de tensión llamada **conformación de silla** debido a la similitud con un sillón, con respaldo, asiento y descansapiés **(figura 4.7)**. El ciclohexano en conformación de silla no presenta tensión angular ni tensión torsional, todos los ángulos de enlace C–C–C están cercanos al valor de 109.5° del tetraedro y todos los ángulos de enlace C–H vecinos están alternados.

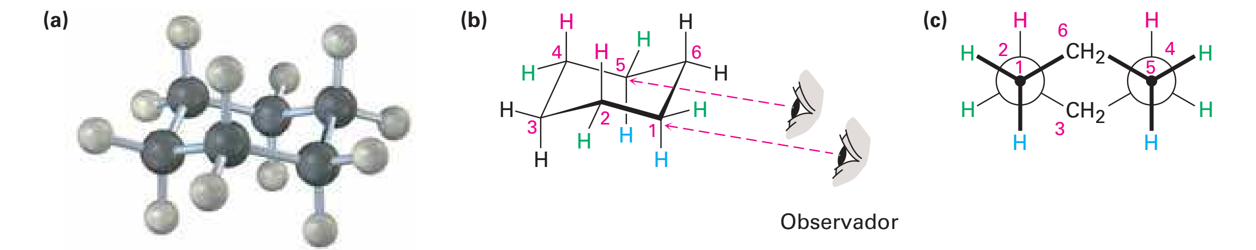


Figura 4.7 La conformación de silla del ciclohexano libre de tensión. Todos los ángulos de enlace C—C—C son de 111.5°, cercanos al ángulo tetraédrico ideal de 109.5° y todos los enlaces C—H vecinos están alternados.

La manera más sencilla de visualizar el ciclohexano en conformación de silla es la de construir un modelo molecular. (De hecho, hágalo ahora.) Son útiles las representaciones bidimensionales como la de la figura 4.7, pero nada sustituye al acto de sostener, voltear y torcer con las manos un modelo tridimensional.

La conformación de silla del ciclohexano puede dibujarse en tres pasos.

PASO 1

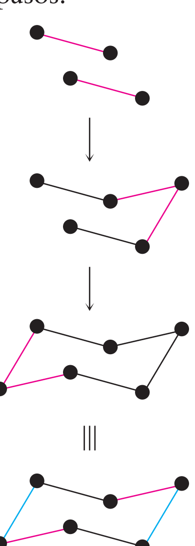
Dibuje dos líneas paralelas, inclinadas hacia abajo y ligeramente desfasadas una de la otra, lo que significa que cuatro de los carbonos del ciclohexano permanecen en el plano

PASO 2

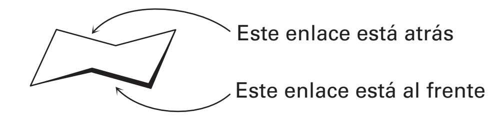
Coloque el átomo de carbono superior sobre y a la derecha del plano de los otros cuatro y conecte los enlaces.

PASO 3

Coloque el átomo de carbono inferior debajo y a la izquierda del plano de los cuatro centrales y conecte los enlaces; nótese que los enlaces al átomo de carbono inferior son paralelos a los enlaces del carbono superior.

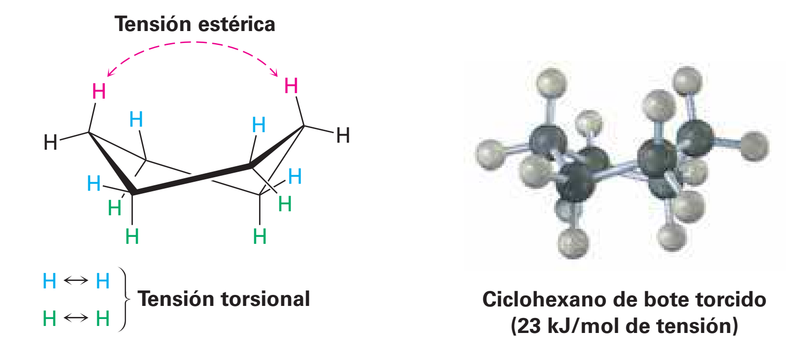


Cuando observamos al ciclohexano, es útil recordar que el enlace inferior está enfrente y el superior está atrás; si no define esta convención, una ilusión de óptica puede crear la sensación de que lo opuesto es verdad. Para mayor claridad, todas las representaciones del anillo del ciclohexano dibujadas en este libro, tendrán el enlace frontal (inferior) muy sombreado para indicar proximidad al observador.



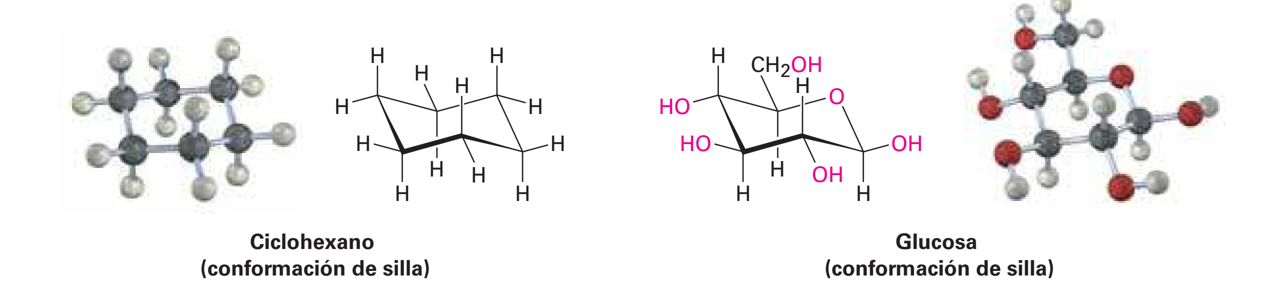
Aparte de la conformación de silla del ciclohexano, un segundo arreglo llamado **conformación de bote torcido** también está casi libre de tensión angular; sin embargo, tienen tanto tensión estérica como tensión torsional y tiene alrededor de 23 kJ/mol

(5.5 kcal/mol) más en energía que la conformación de silla, y como resultado, las moléculas únicamente adoptan la geometría de bote torcido en circunstancias especiales.



4.6 Enlaces axiales y ecuatoriales en el ciclohexano

La conformación de silla del ciclohexano tiene varias consecuencias; por ejemplo, en la **sección 11.9** veremos que el comportamiento químico de varios ciclohexanos sustituidos está influenciado por su conformación; además, en la **sección 25.5** veremos que los carbohidratos sencillos como la glucosa adoptan una conformación basada en la conformación de silla del ciclohexano y que su química es afectada directamente como resultado de ésta.



Otra consecuencia de la conformación de silla es que existen dos tipos de posiciones para los sustituyentes en el anillo del ciclohexano: posiciones *axiales* y posiciones *ecuatoriales* **(figura 4.8)**. Las seis posiciones **axiales** son perpendiculares al anillo y paralelas al eje del mismo y las seis posiciones **ecuatoriales** están en el plano aproximado del anillo y alrededor de su ecuador.

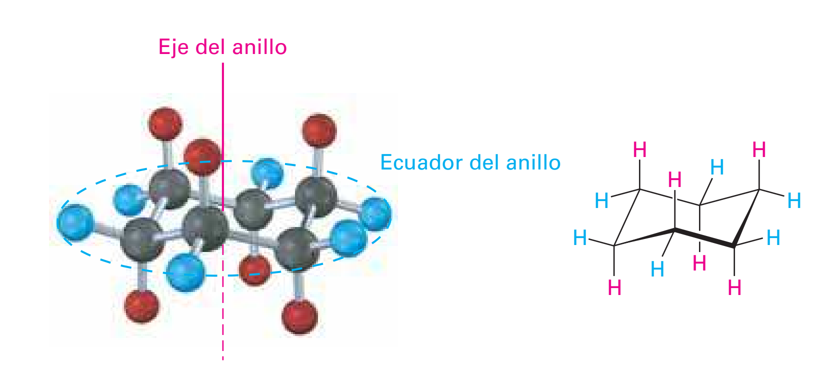


Figura 4.8 Posiciones **axiales** y **ecuatoriales** en el ciclohexano en conformación de silla. Los seis hidrógenos axiales son paralelos al eje del anillo y los seis hidrógenos ecuatoriales están en una banda alrededor del ecuador del anillo.

Como se muestra en la figura 4.8, cada átomo de carbono en el ciclohexano tiene un hidrógeno axial y uno ecuatorial. Adicionalmente, cada cara del anillo tiene tres hidrógenos axiales y tres ecuatoriales en un arreglo alternado; por ejemplo, si la cara superior del anillo tiene hidrógenos axiales en los carbonos 1, 3 y 5, entonces, tiene hidrógenos ecuatoriales en los carbonos 2, 4 y 6. Exactamente lo opuesto es cierto para la cara inferior: los carbonos 1, 3 y 5 tienen hidrógenos ecuatoriales, pero los carbonos 2, 4 y 6 tienen hidrógenos axiales **(figura 4.9)**.

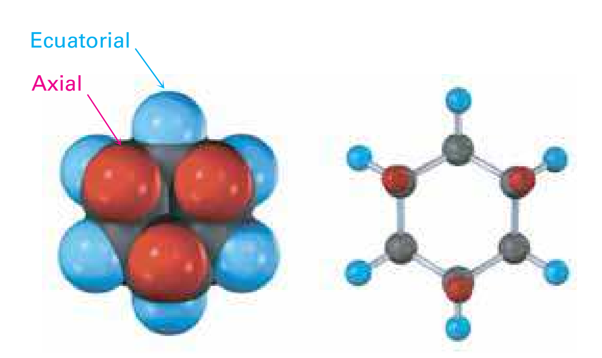
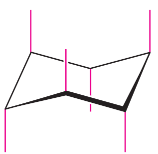


Figura 4.9 Posiciones **axiales** y **ecuatoriales** alternadas en el ciclohexano en conformación de silla, como se muestra en una vista directamente debajo del eje del anillo. Cada átomo de carbono tiene una posición axial y una acuatorial, y cada cara tiene posiciones axiales y ecuatoriales alternadas.

Nótese que no hemos utilizado las palabras *cis* y *trans* en esta discusión de la conformación del ciclohexano; dos hidrógenos en la misma cara del anillo son siempre cis, independientemente tanto de si son axiales o ecuatoriales como de si son adyacentes; de manera similar, dos hidrógenos en caras opuestas del anillo son siempre trans.

Pueden dibujarse los enlaces axiales y ecuatoriales siguiendo el procedimiento de la **figura 4.10**; vea un modelo molecular mientras practica.

Enlaces axiales: los seis enlaces axiales, uno en cada carbono, son paralelos y alternan hacia arriba y hacia abajo.



Enlaces ecuatoriales: los seis enlaces ecuatoriales, uno en cada carbono, vienen en tres conjuntos de dos líneas paralelas. Cada conjunto también es paralelo a dos enlaces del anillo. Los enlaces ecuatoriales se alternan entre los lados alrededor del anillo.

Ciclohexano completo

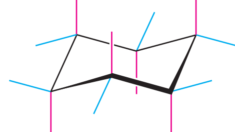


Figura 4.10 Un procedimiento para dibujar los enlaces axiales y ecuatoriales en la conformación de silla del ciclohexano.

Debido a que la conformación de silla del ciclohexano tiene dos tipos de posiciones, axial y ecuatorial, podríamos estar a la espera de encontrar dos formas isoméricas de un ciclohexano monosustituido. De hecho, no es así. Existe únicamente *un* metilciclohexano, *un* bromociclohexano, *un* ciclohexanol (hidroxiciclohexano), y así

consecutivamente, debido a que los anillos del ciclohexano son *conformacionalmen-te móviles* a temperatura ambiente. Las diferentes conformaciones de silla se interconvierten rápidamente intercambiando posiciones axiales y ecuatoriales; en la **figura 4.11** se muestra esta interconversión, usualmente llamada **interconversión del anillo**.

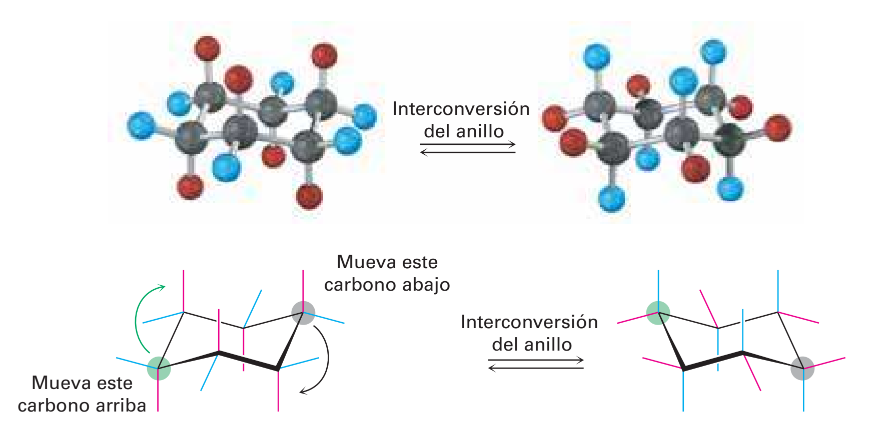
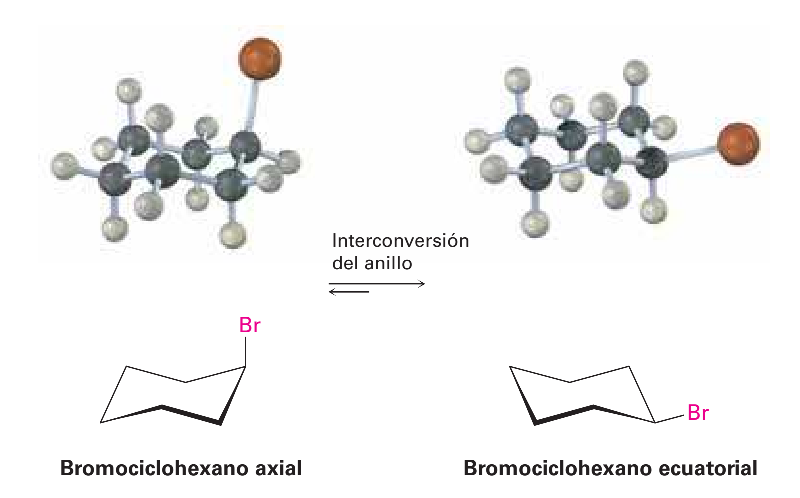


Figura 4.11 La interconversión del anillo en el ciclohexano en conformación de silla interconvierte posiciones axiales y ecuatoriales. Lo que es **axial** en la estructura inicial se convierte en ecuatorial en la estructura interconvertida del anillo y lo que es **ecuatorial** en la estructura inicial es axial después de la interconversión del anillo.

Como se muestra en la figura 4.11, un ciclohexano en conformación de silla puede ser interconvertido al mantener en su posición a los cuatro átomos de carbono intermedios mientras se pliegan en direcciones opuestas los dos carbonos de los extremos. Al hacer esto, un sustituyente axial en una forma de silla se convierte en un sustituyente ecuatorial en la otra forma de silla y viceversa; en la interconversión del anillo por ejemplo, el bromociclohexano axial se convierte en un bromociclohexano ecuatorial después de la interconversión del anillo. Como la barrera de energía para la interconversión silla a silla sólo es de alrededor de 45 kJ/mol (10.8 kcal/mol), el proceso es rápido a temperatura ambiente y vemos que aparenta ser una estructura única en lugar de los isómeros distintos axial y ecuatorial.



Representación de la conformación de silla de un ciclohexano sustituido

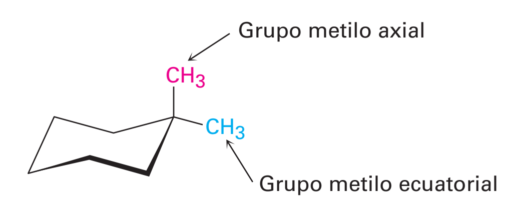
Ejemplo resuelto 4.2

Dibuje el 1,1-dimetilciclohexano en una conformación de silla indicando en su dibujo cuál grupo metilo es axial y cuál es ecuatorial.

Estrategia

Dibuje un anillo del ciclohexano en conformación de silla utilizando el procedimiento de la figura 4.10 y luego coloque dos grupos metilo en el mismo carbono. El grupo metilo que está casi en el plano del anillo es ecuatorial y el otro (directamente por encima o por debajo del anillo) es axial.

Solución



Problema 4.12

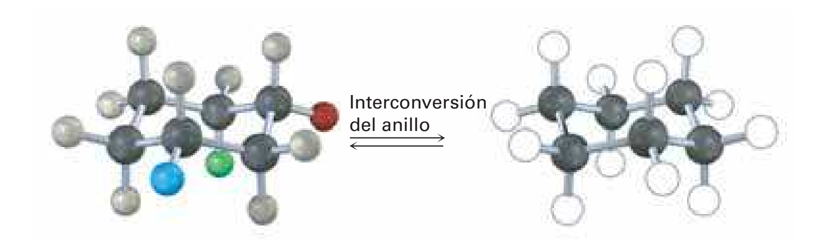
Dibuje las dos conformaciones diferentes de silla del ciclohexanol (hidroxiciclohexano), mostrando todos los átomos de hidrógeno; identifique cada posición como axial o ecuatorial.

Problema 4.13

Dibuje dos conformaciones de silla diferentes del *trans*-1,4-dimetilciclohexano y etiquete las posiciones como axial o ecuatorial.

Problema 4.14

Identifique cada una de las posiciones coloreadas —roja, azul y verde— como axial o ecuatorial. Luego lleve a cabo una interconversión del anillo que muestre las nuevas posiciones ocupadas por cada color.



4.7 Conformaciones de los ciclohexanos monosustituidos

IDEAS *clave*

Pruebe sus conocimientos de las Ideas clave, respondiendo los ejercicios al final del capítulo marcados con ▲.

Aunque los anillos de ciclohexano intercambian rápidamente conformaciones de silla a temperatura ambiente, no son igualmente estables las dos conformaciones de un ciclohexano monosustituido; por ejemplo, en el metilciclohexano la conformación ecuatorial es más estable que la conformación axial por 7.6 kJ/mol (1.8 kcal/mol). Lo mismo es cierto para otros ciclohexanos monosustituidos: un sustituyente es casi siempre más estable en una posición ecuatorial que en una posición axial.

Usted debería recordar de su curso de química general que es posible calcular los porcentajes de dos isómeros en equilibrio utilizando la ecuación $\Delta E = -RT \ln K$, donde

ΔE es la diferencia de energía entre isómeros, R es la constante de los gases [8.315 J/(K·mol)], T es la temperatura Kelvin y K es la constante de equilibrio entre isómeros. Por ejemplo, una diferencia de energía de 7.6 kJ/mol significa que alrededor de 95 por ciento de las moléculas de metilciclohexano tienen al grupo metilo ecuatorial en un momento dado y sólo el 5 por ciento tienen al grupo metilo axial; la **figura 4.12** grafica la relación entre energía y porcentaje de isómeros.

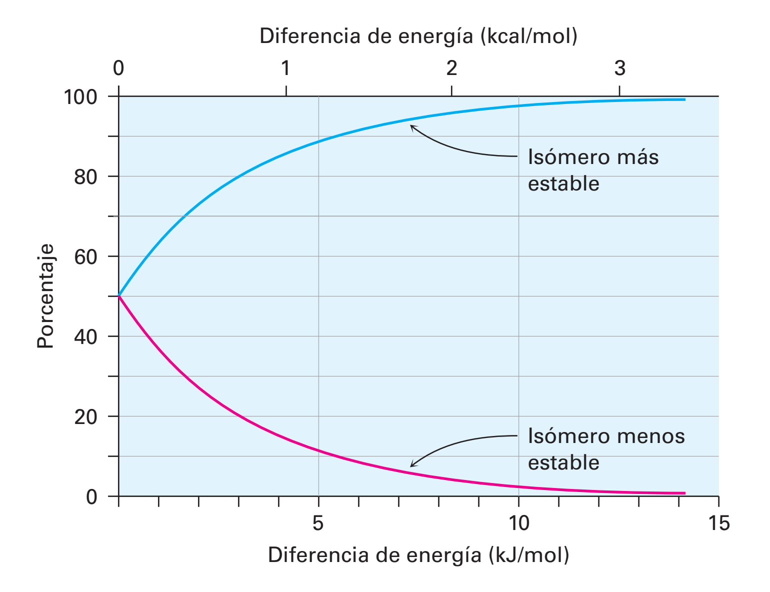


Figura 4.12 Una gráfica de los porcentajes de dos isómeros en equilibrio en función de la diferencia de energía entre ellos. Las curvas se calculan utilizando la ecuación $\Delta E = -RT \ln K$.

La diferencia de energía entre las conformaciones axial y ecuatorial se debe a la tensión estérica ocasionada por las **interacciones 1,3-diaxiales**. El grupo metilo axial en el C1 está muy cercano a los hidrógenos axiales a tres carbonos de distancia en los C3 y C5, resultando en 7.6 kJ/mol de tensión estérica **(figura 4.13)**.

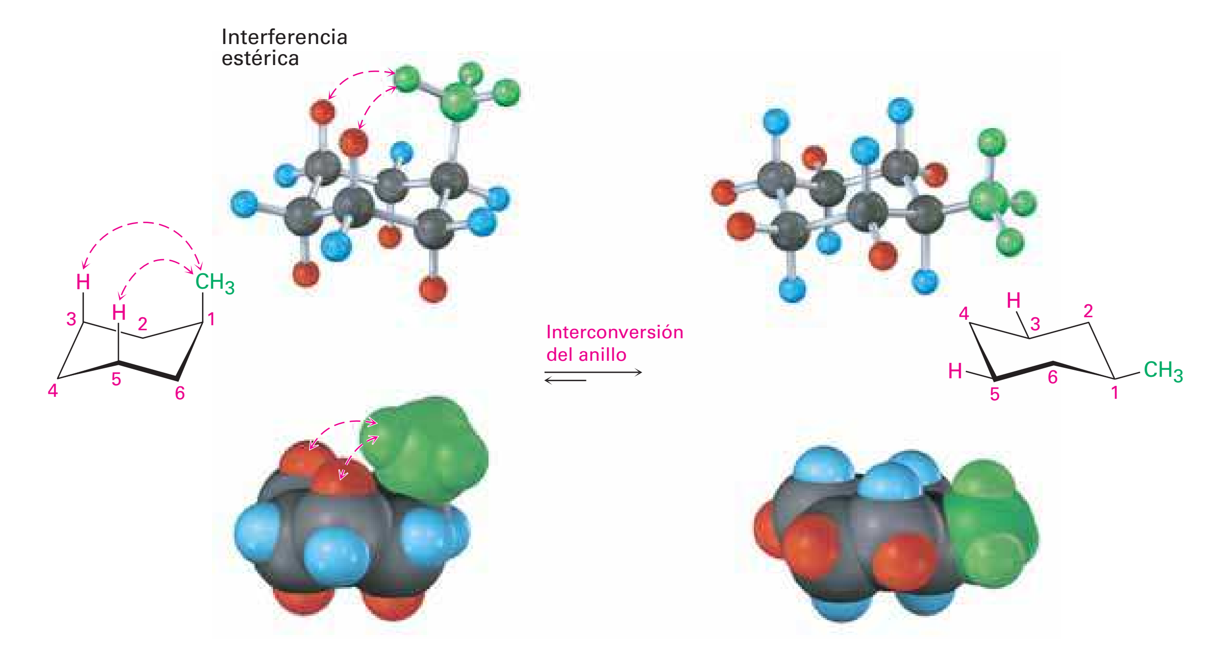


Figura 4.13 Interconversión del metilciclohexano axial y ecuatorial, representada de varias maneras. La conformación ecuatorial es más estable que la conformación axial por 7.6 kJ/mol.

Ya es familiar la tensión estérica 1,3-diaxial en el metilciclohexano sustituido; ya la vimos anteriormente como la tensión estérica entre grupos metilo en el butano en conformación gauche. Recordemos de la **sección 3.7** que el butano en conformación gauche es menos estable que el butano en conformación anti por 3.8 kJ/mol (0.9 kcal/mol) debido a la interferencia estérica entre los átomos de hidrógeno en los dos grupos metilo. Comparando un fragmento de cuatro carbonos del metilciclohexano axial con el butano en conformación gauche muestra que la interacción estérica es la misma en ambos casos **(figura 4.14)**. Debido a que el metilciclohexano axial tiene dos de tales interacciones, por tanto, cuenta con $2 \times 3.8 = 7.6$ kJ/mol de tensión estérica; sin embargo, el metilciclohexano ecuatorial no tiene tales interacciones y es más estable.

Butano gauche (3.8 kJ/mol de tensión)

Metilciclohexano axial (7.6 kJ/mol de tensión)

Figura 4.14 El origen de las interacciones 1,3-diaxiales en el metilciclohexano. La tensión estérica entre un **grupo metilo axial** y un **átomo de hidrógeno axial** a tres carbonos de distancia es idéntica a la tensión estérica en el butano en conformación gauche. Nótese que el grupo $-CH_3$ en el metilciclohexano se mueve alejándose ligeramente de una posición axial verdadera para minimizar la tensión.

La cantidad exacta de tensión estérica 1,3-diaxial en un ciclohexano sustituido depende de la naturaleza y el tamaño del sustituyente, como se indica en la tabla 4.1. No es sorprendente que la cantidad de tensión estérica aumente a lo largo de la serie $H_3C- < CH_3CH_2- < (CH_3)_2CH- << (CH_3)_3C-$, en paralelo al aumento del volumen de los grupos alquilo. Nótese que los valores en la tabla 4.1 se refieren a las interacciones 1,3-diaxiales del sustituyente con un único átomo de hidrógeno y estos valores deben multiplicarse por 2 para llegar a la cantidad de tensión en un ciclohexano monosustituido.

Tabla 4.1 Tensión estérica en ciclohexanos monosustituidos

	Tensión 1,3-diaxial	
Y	**(kJ/mol)**	**(kcal/mol)**
F	0.5	0.12
Cl, Br	1.0	0.25
OH	2.1	0.5
CH_3	3.8	0.9
CH_2CH_3	4.0	0.95
$CH(CH_3)_2$	4.6	1.1
$C(CH_3)_3$	11.4	2.7
C_6H_5	6.3	1.5
CO_2H	2.9	0.7
CN	0.4	0.1

Problema 4.15
¿Cuál es la diferencia de energía entre las conformaciones axial y ecuatorial del ciclohexanol (hidroxiciclohexano)?

Problema 4.16
¿Por qué supone que un sustituyente ciano (—CN) axial prácticamente no provoca tensión estérica 1,3-diaxial (0.4 kJ/mol)? Utilice modelos moleculares para ayudarse con su respuesta.

Problema 4.17
Obsérvese la figura 4.12 en la página 124 y calcule los porcentajes de los confórmeros axiales y ecuatoriales presentes en equilibrio en el bromociclohexano.

4.8 Conformaciones de los ciclohexanos disustituidos

Los ciclohexanos monosustituidos son más estables con sus sustituyentes en una posición ecuatorial, pero la situación en los ciclohexanos disustituidos es más compleja debido a que los efectos estéricos de ambos sustituyentes deben ser tomados en cuenta. Todas las interacciones estéricas en ambas conformaciones de silla posibles deben ser analizadas antes de decidir cuál conformación es favorecida.

Veamos como ejemplo al 1,2-dimetilciclohexano. Hay dos isómeros, *cis*-1,2-dimetilciclohexano y *trans*-1,2-dimetilciclohexano, los cuales deben ser considerados por separado. En el isómero cis, ambos grupos metilo están en la misma cara del anillo y el compuesto puede existir en cualquiera de las dos conformaciones de silla mostradas en la **figura 4.15**. (Podría ser más sencillo para usted ver si un compuesto disustituido es cis- o trans- dibujando primero el anillo como una representación plana y después convertirla en una conformación de silla.)

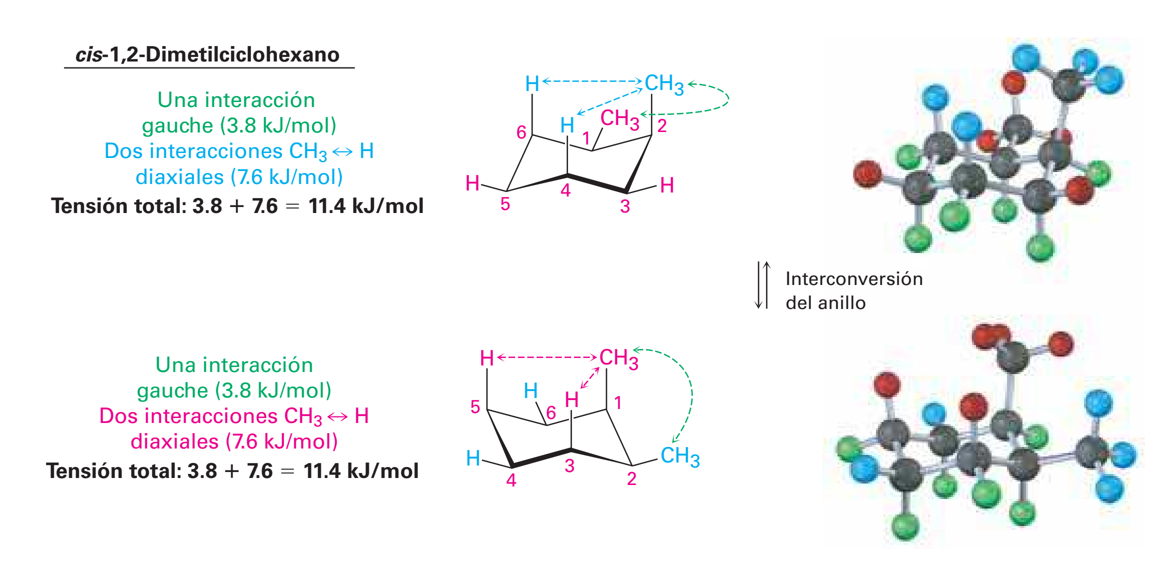


Figura 4.15 Conformaciones del *cis*-1,2-dimetilciclohexano. Las dos conformaciones de silla son iguales en energía debido a que cada una tiene un grupo metilo axial y un grupo metilo ecuatorial.

Ambas conformaciones de silla del *cis*-1,2-dimetilciclohexano tienen un grupo metilo axial y un grupo metilo ecuatorial. La conformación superior en la figura 4.15 tiene un grupo metilo axial en el C2, el cual tiene interacciones 1,3-diaxiales con los hidrógenos en C4 y C6. La conformación después de interconvertir el anillo tiene un grupo metilo axial en el C1, el cual posee interacciones 1,3-diaxiales con los hidrógenos en C3 y C5. Además ambas conformaciones tienen interacciones entre los dos grupos metilo como en el butano en conformación gauche. Las dos conformaciones son iguales en energía, con un total de tensión estérica de 3 × 3.8 kJ/mol = 11.4 kJ/mol (2.7 kcal/mol).

En el *trans*-1,2-dimetilciclohexano, los dos grupos metilo están en caras opuestas del anillo y el compuesto puede existir en cualquiera de las dos conformaciones de silla mostradas en la **figura 4.16**; la situación aquí es totalmente diferente a la del isómero cis. La conformación trans superior en la figura 4.16 tiene ambos grupos metilo ecuatoriales y, por lo tanto, tiene sólo una interacción del tipo butano en conformación gauche entre los metilos (3.8 kJ/mol) pero no tiene interacciones 1,3-diaxiales; sin embargo, la conformación después de interconvertir el anillo tiene ambos grupos metilo axiales. El grupo metilo axial en el C1 interactúa con los hidrógenos axiales en C3 y C5, y el grupo metilo axial en el C2 interactúa con los hidrógenos axiales en C4 y C6. Estas cuatro interacciones 1,3-diaxiales producen una tensión estérica de 4 × 3.8 kJ/mol = 15.2 kJ/mol y hace a la conformación diaxial 15.2 − 3.8 = 11.4 kJ/mol menos favorable que la conformación diecuatorial; por tanto, pronosticamos que el *trans*-1,2-dimetilciclohexano existirá casi exclusivamente en la conformación diecuatorial.

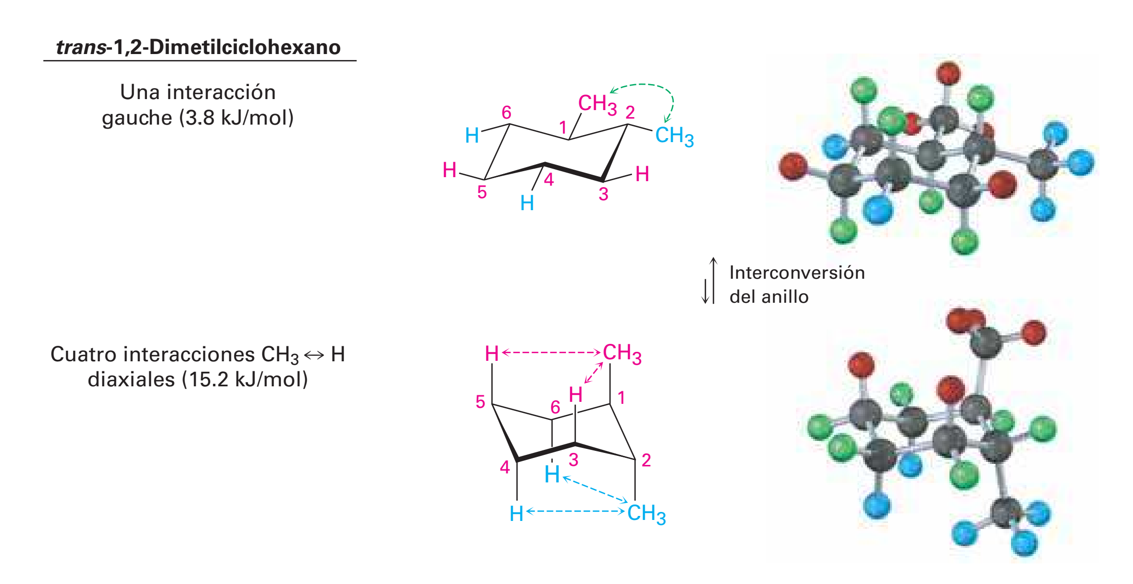


Figura 4.16 Conformaciones del *trans*-1,2-dimetilciclohexano. La conformación con ambos grupos metilo ecuatoriales (arriba) es favorecida por 11.4 kJ/mol (82.7 kcal/mol) sobre la conformación con ambos grupos metilo axiales (abajo).

El mismo tipo de **análisis conformacional** recién llevado a cabo para el *cis* y el *trans*-1,2-dimetilciclohexano puede hacerse para cualquier ciclohexano sustituido, tal como el *cis*-1-*ter*-butil-4-clorociclohexano (véase el ejemplo resuelto 4.3); por tanto, como podría imaginar, la situación se vuelve más compleja a medida que aumenta el número de sustituyentes, por ejemplo, compare la glucosa con la manosa, un carbohidrato presente en el alga marina. ¿Cuál cree que sea más tensa? En la glucosa, todos

los sustituyentes en el anillo de seis miembros son ecuatoriales, mientras que en la manosa uno de los grupos −OH es axial, haciendo más tensa a la manosa.

Glucosa   Manosa

En la tabla 4.2 se da un resumen de las diversas relaciones axiales y ecuatoriales entre los grupos sustituyentes en los diferentes patrones de sustitución posibles cis y trans para cicloalcanos disustituidos.

Tabla 4.2 **Relaciones axiales y ecuatoriales en ciclohexanos disustituidos cis- y trans-.**

Patrón de sustitución cis/trans	Relaciones axial/ecuatorial		
1,2-Cis disustituidos	a,e	o	e,a
1,2-Trans disustituidos	a,a	o	e,e
1,3-Cis disustituidos	a,a	o	e,e
1,3-Trans disustituidos	a,e	o	e,a
1,4-Cis disustituidos	a,e	o	e,a
1,4-Trans disustituidos	a,a	o	e,e

Ejemplo resuelto 4.3 Representación de la conformación más estable de un ciclohexano sustituido

Dibuje la conformación de silla más estable del cis-1-ter-butil-4-clorociclohexano, ¿por cuánto es favorecida?

Estrategia

Dibuje las dos conformaciones de silla posibles y calcule la energía de tensión en cada una, pero recuerde que los sustituyentes ecuatoriales ocasionan menos tensión que los sustituyentes axiales.

Solución

Primero dibuje las dos conformaciones de silla de la molécula:

2 × 1.0 = 2.0 kJ/mol de tensión estérica   2 × 11.4 = 22.8 kJ/mol de tensión estérica

En la conformación de la izquierda, el grupo ter-butilo es ecuatorial y el cloro es axial. En la conformación de la derecha, el grupo ter-butilo es axial y el cloro es ecuatorial. Estas conformaciones no son iguales en energía porque un sustituyente ter-butilo axial y un sustituyente cloro axial producen cantidades diferentes de tensión estérica. La tabla 4.1 muestra que la interacción 1,3-diaxial entre un hidrógeno y un grupo ter-butilo cuesta 11.4 kJ/mol (2.7 kcal/mol), mientras que la interacción entre un hidrógeno y un cloro sólo cuesta 1.0 kJ/mol (0.25 kcal/mol). Por tanto, un grupo ter-butilo axial produce (2 × 11.4 kJ/mol) − (2 × 1.0 kJ/mol) = 20.8 kJ/mol (4.9 kcal/mol) más de tensión estérica que lo que hace un cloro axial y el compuesto adopta preferentemente la conformación del cloro axial y el ter-butilo ecuatorial.

Problema 4.18

Dibuje la conformación de silla más estable de las siguientes moléculas y estime la cantidad de tensión en cada una:

(a) *trans*-1-cloro-3-metilciclohexano **(b)** *cis*-1-etil-2-metilciclohexano
(c) *cis*-1-bromo-4-etilciclohexano **(d)** *cis*-1-ter-butil-4-etilciclohexano

Problema 4.19

Identifique cada sustituyente en el siguiente compuesto como axial o ecuatorial y diga si la conformación que se muestra en la forma de silla es la más estable o la menos estable (verde = Cl):

4.9 Conformaciones de moléculas policíclicas

El último punto que consideraremos acerca de la estereoquímica de los cicloalcanos es ver lo que sucede cuando dos o más anillos de cicloalcanos se fusionan a lo largo de un enlace común para construir una molécula **policíclica**, por ejemplo, la decalina.

Decalina: dos anillos de ciclohexano fusionados

La decalina está constituida por dos anillos de ciclohexano unidos para compartir dos átomos de carbono (los carbonos en la *cabeza de puente*, C1 y C6) y un enlace común. La decalina puede existir en cualquiera de dos formas isoméricas, dependiendo de si los anillos están fusionados trans o fusionados cis. En la *cis*-decalina, los átomos de hidrógeno en los carbonos en la cabeza de puente están en la misma cara de los anillos; en la *trans*-decalina, los hidrógenos en la cabeza de puente están en caras

opuestas. La **figura 4.17** muestra cómo ambos compuestos pueden representarse utilizando conformaciones de silla del ciclohexano. Nótese que la *cis*- y la *trans*-decalina no son interconvertibles al doblar el anillo u otras rotaciones. Son estereoisómeros cis-trans y tienen la misma relación entre sí que la que tienen el *cis*- y el *trans*-1, 2-dimetilciclohexano.

Figura 4.17 Representaciones de la *cis*- y la *trans*-decalina. Los **átomos de hidrógeno** enlazados a los carbonos en la cabeza de puente están en la misma cara de los anillos en el isómero cis pero en caras opuestas en el isómero trans.

***cis*-Decalina**

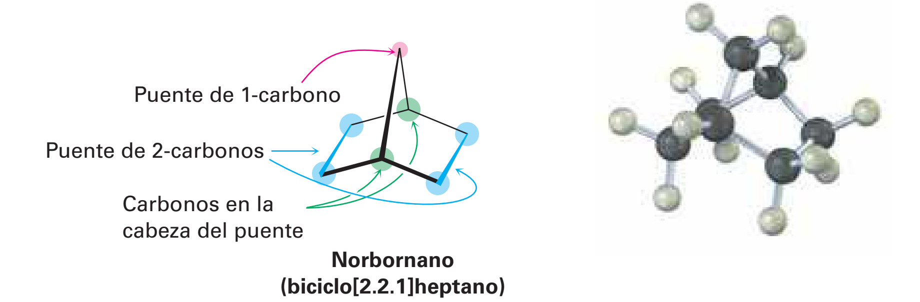
***trans*-Decalina**

Los compuestos policíclicos son comunes en la naturaleza, y varias sustancias valiosas tienen estructuras con anillos fusionados; por ejemplo, los esteroides, tal como la hormona masculina testosterona, tienen 3 anillos con seis miembros y 1 anillo con cinco miembros fusionados entre sí. Aunque los esteroides parecen complicados comparados con el ciclohexano o la decalina, los principios que se aplican al análisis conformacional de anillos sencillos de ciclohexano se aplican igual de bien (y a veces mejor) a los esteroides.

Testosterona (un esteroide)

Otro sistema de anillo común es la estructura del norbornano o biciclo[2.2.1]heptano. Al igual que la decalina, el norbornano es un *bicicloalcano*, llamado así porque tendrán que romperse *dos* anillos para generar una estructura acíclica; su nombre sistemático, biciclo[2.2.1]heptano, refleja el hecho de que la molécula tiene siete

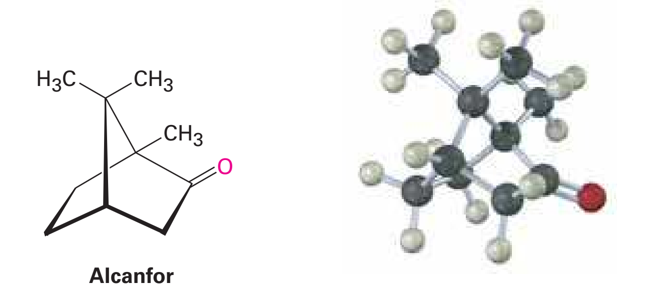
carbonos, es bicíclica y tiene tres "puentes" de 2, 2 y 1 átomos de carbono que se conectan a los dos carbonos en la cabeza de puente.



Norbornano
(biciclo[2.2.1]heptano)

El norbornano tiene un anillo de ciclohexano con conformación cerrada de bote **(sección 4.5)**, en el cual los carbonos 1 y 4 están unidos por un grupo CH_2 adicional. Nótese cómo en la representación de esta estructura, una ruptura en el enlace trasero indica que el enlace vertical cruza enfrente de éste. Es particularmente útil hacer un modelo molecular cuando se trate de ver la tridimensionalidad del norbornano.

Los norbornanos sustituidos, como el alcanfor, se muestran abundantemente en la naturaleza y varios han sido históricamente importantes en el desarrollo de las teorías estructurales orgánicas.



Alcanfor

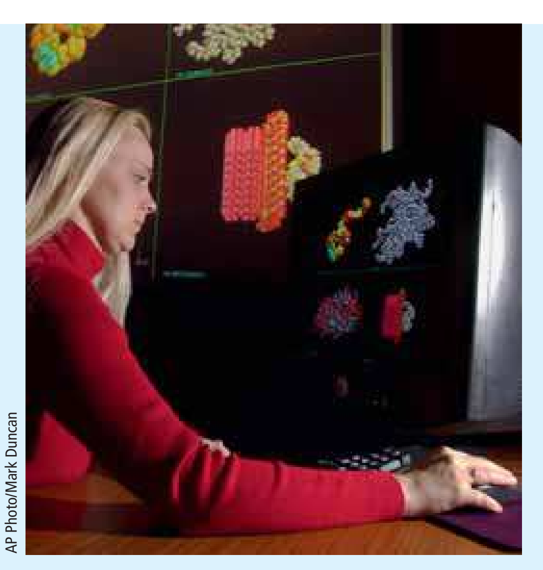
Problema 4.20

¿Cuál isómero es más estable, la *cis*-decalina o la *trans*-decalina? Explique.

Problema 4.21

Mire la siguiente estructura de la hormona femenina estrona y diga si cada una de las dos fusiones de anillos indicadas es cis o trans.

Estrona



AP Photo/Mark Duncan

Los programas de computadora hacen posible realizar con precisión representaciones de la geometría molecular.

Mecánica molecular

UNA MIRADA MÁS PROFUNDA

Todos los modelos estructurales en este libro están dibujados por computadora. Para asegurarse de que están representados con precisión los ángulos de enlace, las interacciones torsionales y las interacciones estéricas, la geometría más estable de cada molécula ha sido calculada en una computadora de escritorio utilizando un programa comercialmente disponible de *mecánica molecular* basado en el trabajo de N. L. Allinger de la Universidad de Georgia.

La idea detrás de la mecánica molecular es la de empezar con una geometría aproximada para una molécula y después calcular una energía de tensión total para esa geometría inicial, utilizando ecuaciones matemáticas que asignan valores para tipos específicos de interacciones moleculares. Los ángulos de enlace que son muy grandes o muy pequeños ocasionan tensión angular; las longitudes de enlace que son muy cortas o muy largas ocasionan tensiones de estiramiento o de compresión; las interacciones eclipsadas no favorables alrededor de enlaces sencillos provocan tensión torsional; y los átomos sin enlazar que se aproximan muy cercanamente entre sí ocasionan tensión estérica o de *Van der Waals*.

$$E_{\text{total}} = E_{\text{estiramiento de enlace}} + E_{\text{tensión angular}} + E_{\text{tensión torsional}} + E_{\text{van der Waals}}$$

Después de calcular una energía de tensión total para la geometría inicial, el programa cambia levemente la geometría de manera automática en un intento por bajar la tensión, quizás al estirar un enlace que es muy corto o al disminuir un ángulo que es muy grande; se calcula de nuevo la tensión para la nueva geometría, se hacen más cambios y más cálculos. Después de decenas o cientos de iteraciones, finalmente el cálculo converge en una energía mínima que corresponde a la conformación menos tensionada y más favorable de la molécula.

Los cálculos de la mecánica molecular han demostrado ser enormemente útiles en la investigación farmacéutica, donde el ajuste complementario entre una molécula de un fármaco y una molécula receptora en el cuerpo humano es con frecuencia una clave para diseñar nuevos agentes farmacéuticos **(figura 4.18)**.

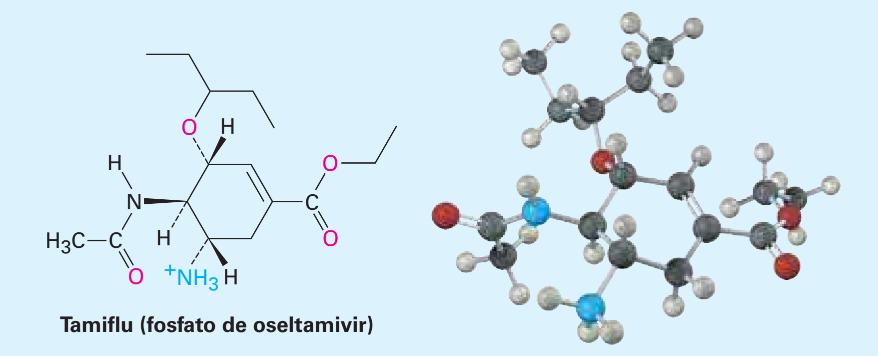


Figura 4.18 La estructura del Tamiflu (fosfato de oseltamivir), un agente antiviral contra la influenza tipo A, y un modelo molecular de su conformación de energía mínima, calculada por mecánica molecular.

Resumen

Las moléculas cíclicas se encuentran comúnmente en toda la química orgánica y biológica que es importante para entender las consecuencias de sus estructuras cíclicas. Por lo tanto, en este capítulo hemos dado un vistazo de cerca a las estructuras cíclicas.

Un **cicloalcano** es un hidrocarburo cíclico saturado con la fórmula general C_nH_{2n}. En contraste con los alcanos de cadena abierta, donde la rotación ocurre casi de manera libre alrededor de los enlaces C−C, la rotación está enormemente reducida en los cicloalcanos. Por tanto, los cicloalcanos disustituidos pueden existir como **isómeros cis-trans.** El isómero cis tiene ambos sustituyentes en la misma cara del anillo; el isómero trans tiene a los sustituyentes en caras opuestas. Los isómeros cis-trans son solamente un tipo de **estereoisómeros**; compuestos que tienen las mismas conexiones entre átomos pero diferentes arreglos tridimensionales.

No todos los cicloalcanos son igualmente estables; tres tipos de tensiones contribuyen a la energía total de un cicloalcano: (1) la **tensión angular** es la resistencia de un ángulo de enlace a comprimirse o extenderse a partir del valor tetraédrico normal de 109°, (2) la tensión torsional es el costo de energía por tener enlaces vecinos C−H eclipsados en lugar de alternados y (3) la tensión estérica es la interacción repulsiva que aparece cuando dos grupos intentan ocupar el mismo espacio.

El ciclopropano (115 kJ/mol de tensión) y el ciclobutano (110.4 kJ/mol de tensión) tienen tensión angular y tensión torsional. El ciclopentano está libre de tensión angular pero tiene una tensión torsional sustancial debido a su gran número de interacciones eclipsadas; tanto el ciclobutano como el ciclopentano se pliegan ligeramente alejándose de la planaridad para liberar tensión torsional.

El ciclohexano está libre de tensión debido a que adopta una **conformación de silla** plegada, en la cual todos los ángulos de enlace son cercanos a 109° y todos los enlaces C−H vecinos están alternados. El ciclohexano con conformación de silla tiene dos tipos de posiciones: **axial** y **ecuatorial**. Las posiciones axiales están orientadas hacia arriba y hacia abajo y paralelas al eje del anillo, mientras que las posiciones ecuatoriales se encuentran en un cinturón alrededor del ecuador del anillo. Cada átomo de carbono tienen una posición axial y una ecuatorial.

Los ciclohexanos de silla son conformacionalmente móviles y pueden pasar por una **interconversión del anillo**, el cual interconvierte las posiciones axiales y ecuatoriales. Los sustituyentes en el anillo son más estables en la posición ecuatorial debido a que los sustituyentes axiales provocan **interacciones 1,3-diaxiales**. La cantidad de tensión estérica 1,3-diaxial ocasionada por un sustituyente axial depende de su volumen.

Términos clave

alicíclico, 109
análisis conformacional, 127
cicloalcano, 109
compuesto policíclico, 129
conformación de bote torcido, 119
conformación de silla, 118
estereoisómeros, 112
estereoquímica 112
interacción 1,3-diaxial, 124
interconversión del anillo (ciclohexano), 122
isómeros cis-trans, 113
posición axial, 120
posición ecuatorial, 120
tensión angular, 114

| Ejercicios

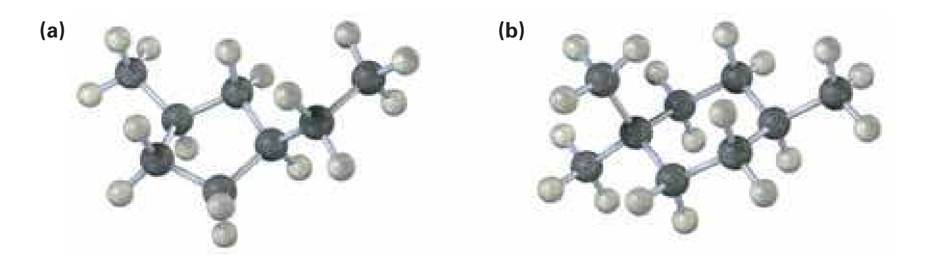
OWL Versiones interactivas de estos problemas están disponibles en OWL para Química orgánica.

▲ denota problemas relacionados con las Ideas clave en este capítulo.

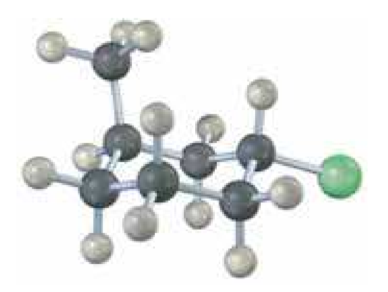
Visualización de la química

(Los problemas 4.1 a 4.21 aparecen dentro del capítulo.)

4.22 Nombre los siguientes cicloalcanos:



4.23 Nombre el siguiente compuesto e identifique cada sustituyente como axial o ecuatorial y diga si la conformación que se muestra en forma de silla es la más estable (verde = Cl):

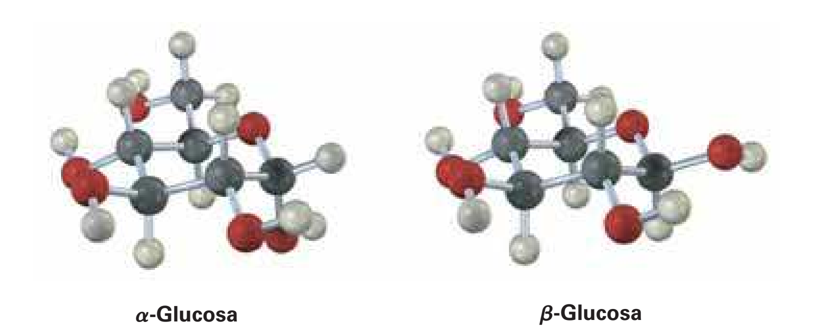


4.24 ▲ Un ciclohexano trisustituido con tres sustituyentes —rojo, verde y azul— se somete a una interconversión de anillo para su conformación de silla alternativa. Identifique cada sustituyente como axial o ecuatorial y muestre las posiciones ocupadas por los tres sustituyentes en la forma interconvertida del anillo.

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

4.25 El siguiente ciclohexano derivado tiene tres sustituyentes: rojo, verde y azul. Identifique cada sustituyente como axial o ecuatorial, e identifique cada par de relaciones (rojo-azul, rojo-verde y azul-verde) como cis o trans.

4.26 La glucosa existe en dos formas que tienen en el equilibrio una relación de 36:64. Dibuje una estructura de esqueleto de cada una, describa la diferencia entre ellas y diga cuál de las dos piensa que es más estable (rojo = O):



α-Glucosa β-Glucosa

Problemas adicionales

Isómeros de cicloalcanos

4.27 Dibuje los cinco cicloalcanos con la fórmula C_5H_{10}.

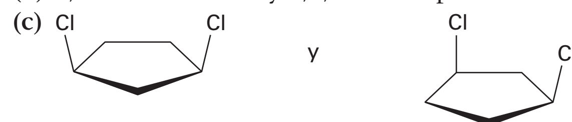
4.28 Dibuje dos isómeros constitucionales del *cis*-1,2-dibromociclopentano.

4.29 Dibuje un estereoisómero del *trans*-1,3-dimetilciclobutano.

4.30 Diga si los siguientes pares de compuestos son idénticos, son isómeros constitucionales, estereoisómeros o no están relacionados.

(a) *cis*-1,3-dibromociclohexano y *trans*-1,4-dibromociclohexano

(b) 2,3-dimetilhexano y 2,3,3-trimetilpentano

(c) 

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

4.31 Dibuje tres isómeros de *trans*-1,2-diclorociclobutano e indique si son isómeros constitucionales o estereoisómeros.

4.32 Identifique cada par de relaciones entre los grupos –OH en la glucosa (rojo-azul, rojo-verde, rojo-negro, azul-verde, azul-negro, verde-negro) como cis o trans.

CH_2OH O OH OH OH OH **Glucosa**

4.33 ▲ Dibuje el 1,3,5-trimetilciclohexano utilizando un hexágono para representar el anillo, ¿cuántos estereoisómeros cis-trans son posibles?

Conformación y estabilidad de los cicloalcanos

4.34 La hidrocortisona, una hormona natural que se produce en las glándulas suprarrenales, con frecuencia se utiliza para tratar la inflamación, las alergias severas y otras diversas condiciones. ¿El grupo −OH indicado en la molécula es axial o ecuatorial?

OH CH_3 O CH_2OH H CH_3 H OH O H H **Hidrocortisona**

4.35 Un ciclohexano disustituido 1,2-cis, como el *cis*-1,2-diclorociclohexano, debe tener un grupo axial y uno ecuatorial. Explique.

4.36 Un ciclohexano disustituido 1,2-trans debe tener ambos grupos axiales o ambos grupos ecuatoriales. Explique.

4.37 ¿Por qué es más estable un ciclohexano disustituido 1,3-cis que su isómero trans?

4.38 ¿Cuál es más estable, un ciclohexano disustituido 1,4-trans o su isómero cis?

4.39 El *cis*-1,2-dimetilciclobutano es menos estable que su isómero trans, pero el *cis*-1,3-dimetilciclobutano es más estable que su isómero trans. Dibuje las conformaciones más estables de ambos y explique.

4.40 A partir de la información en la figura 4.12 y la tabla 4.1, estime los porcentajes de moléculas que tienen sus sustituyentes en una orientación axial para los siguientes compuestos:

(a) Isopropilciclohexano

(b) Fluorociclohexano

(c) Ciclohexanocarbonitrilo, $C_6H_{11}CN$.

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

4.41 ▲ Suponga que tiene una variedad de ciclohexanos sustituidos en las posiciones indicadas. Identifique los sustituyentes como axiales o ecuatoriales; por ejemplo, una relación 1,2-cis significa que uno de los sustituyentes debe ser axial y uno ecuatorial, mientras que una relación 1,2-trans significa que ambos sustituyentes son axiales o ambos son ecuatoriales.

(a) 1,3-trans disustituido **(b)** 1,4-cis disustituido
(c) 1,3-cis disustituido **(d)** 1,5-trans disustituido
(e) 1,5-cis disustituido **(f)** 1,6-trans disustituido

Análisis conformacional del ciclohexano

4.42 Dibuje las dos conformaciones de silla del *cis*-1-cloro-2-metilciclohexano. ¿Cuál es la más estable y por cuánto?

4.43 Dibuje las dos conformaciones de silla del *trans*-1-cloro-2-metilciclohexano. ¿Cuál es más estable?

4.44 La galactosa, un azúcar relacionado con la glucosa, contiene un anillo con seis miembros en el cual todos los sustituyentes, a excepción del grupo –OH indicado en rojo, son ecuatoriales. Dibuje la galactosa en su conformación de silla más estable.

$HOCH_2$ O OH HO OH OH

Galactosa

4.45 Dibuje las dos conformaciones de silla del mentol y diga cuál es más estable.

CH_3 HO $CH(CH_3)_2$

Mentol

4.46 Hay cuatro isómeros cis-trans del mentol (problema 4.45), incluyendo el que se muestra. Dibuje los otros tres

4.47 ▲ La conformación diaxial del *cis*-1,3-dimetilciclohexano es aproximadamente 23 kJ/mol (5.4 kcal/mol) menos estable que la conformación diecuatorial. Dibuje las dos conformaciones de silla posibles y sugiera una razón para la gran diferencia de energía.

4.48 ¿Aproximadamente cuánta tensión estérica produce la interacción 1,3-diaxial entre los dos grupos metilo en la conformación diaxial del *cis*-1,3-dimetilciclohexano? (Véase el problema 4.47.)

4.49 De acuerdo con su respuesta al problema 4.48, dibuje las dos conformaciones de silla del 1,1,3-trimetilciclohexano y estime la cantidad de energía de tensión en cada una. ¿Cuál conformación es favorecida?

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

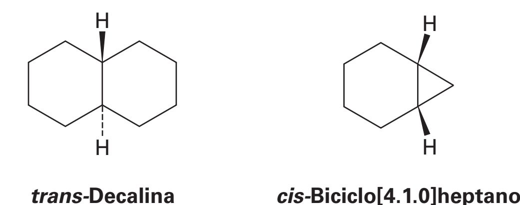
4.50 Una de las dos estructuras de silla del *cis*-1-cloro-3-metilciclohexano es más estable que la otra por 15.5 kJ/mol (3.7 kcal/mol). ¿Cuál es? ¿Cuál es el costo de energía de una interacción 1,3-diaxial entre un cloro y un grupo metilo?

Problemas generales

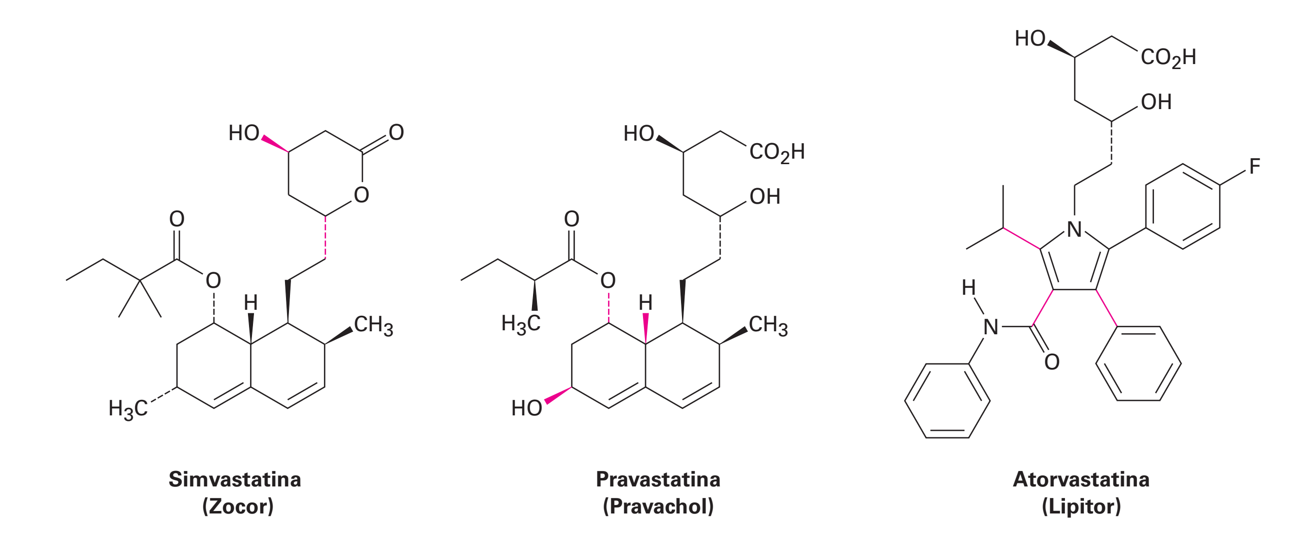
4.51 En el problema 4.20 vimos que la *cis*-decalina es menos estable que la *trans*-decalina. Suponga que las interacciones 1,3-diaxiales en la *cis*-decalina son similares a aquellas en el metilciclohexano axial [es decir, una interacción $CH_2 \longleftrightarrow H$ cuesta 3.8 kJ/mol (0.9 kcal/mol)], y calcule la magnitud de la diferencia de energía entre la *cis*- y la *trans*-decalina.

4.52 Utilizando tanto modelos moleculares como representaciones estructurales, explique por qué la *trans*-decalina es rígida y no puede doblar su anillo, mientras que la *cis*-decalina fácilmente puede doblar su anillo.

4.53 La *trans*-decalina es más estable que su isómero cis, pero el *cis*-biciclo[4.1.0]heptano es más estable que su isómero trans. Explique.



4.54 Como se mencionó en el problema 3.53, las estatinas, como la simvastatina (Zocor), pravastatina (Pravachol) y atorvastatina (Lipitor) son los medicamentos más recetados en el mundo.



(a) Los dos enlaces indicados en la simvastatina ¿son cis o trans?

(b) ¿Cuáles son las relaciones cis/trans entre los tres enlaces indicados en la pravastatina?

(c) ¿Por qué los tres enlaces indicados en la atorvastatina no pueden ser identificados como cis o trans?

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

4.55 ▲ El *mio*-inositol, uno de los isómeros del 1, 2, 3, 4, 5, 6-hexahidroxiciclohexano, actúa como un factor de crecimiento tanto en animales como en microorganismos. Dibuje la conformación de silla más estable de *mio*-inositol.

OH
HO OH
HO OH
OH

***mio*-Inositol**

4.56 ¿Cuántos estereoisómeros cis-trans del *mio*-inositol (problema 4.55) hay? Dibuje la estructura del isómero más estable.

4.57 El químico Alemán J. Bredt propuso en 1935 que los bicicloalquenos como el 1-norborneno, que tienen un enlace doble de carbono en la cabeza de puente, están muy tensionados como para existir. Explique. (Hacer un modelo molecular puede ser útil.)

1-Norborneno

4.58 Diga si cada uno de los siguientes sustituyentes en un esteroide es axial o ecuatorial. (Un sustituyente que está "arriba" se ubica en la cara superior de la molécula como está dibujado y un sustituyente que está "abajo" se halla en la cara inferior.)
(a) Sustituyente arriba en C3
(b) Sustituyente abajo en C7
(c) Sustituyente abajo en C11

CH_3 11 H CH_3
3 H H 7 H

4.59 La amantadina es un agente antiviral que es activo contra la infección de influenza tipo A y contra algunas cepas de la gripe aviar H5N1. Dibuje una representación tridimensional de la amantadina mostrando los anillos del ciclohexano con conformación de silla.

NH_2 **Amantadina**

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

4.60 Este caso es muy difícil. Hay dos diferentes sustancias llamadas trans-1,2-dimetilciclopentano. ¿Cuál es la relación entre ellas? (Estudiaremos este tipo de isomería en el próximo capítulo.)

4.61 Las cetonas reaccionan con los alcoholes para generar productos llamados a*cetales*. ¿Por qué reacciona con facilidad el isómero totalmente cis del 4-*ter*-butil-1,3-ciclohexanediol con acetona y un catalizador ácido para formar un cetal mientras que otros estereoisómeros no reaccionan? Al formular su respuesta, dibuje las conformaciones de silla más estables de los cuatro esteroisómeros y del acetal producido. Utilice modelos moleculares para ayudarse.

Catalizador ácido

$+ H_2O$

Un acetal

4.62 Se someten alcoholes a una reacción de *oxidación* para producir compuestos de carbonilo en el tratamiento con CrO_3. Por ejemplo, 2-*ter*-butilciclohexanol da 2-*ter*-butilciclohexanona. Si los grupos axiales −OH son en general más reactivos que sus isómeros ecuatoriales, ¿cuál cree que reacciona más rápido, el isómero cis de 2-*ter*-butilciclohexanol o el isómero trans? Explique.

OH
$C(CH_3)_3$
CrO_3
O
$C(CH_3)_3$

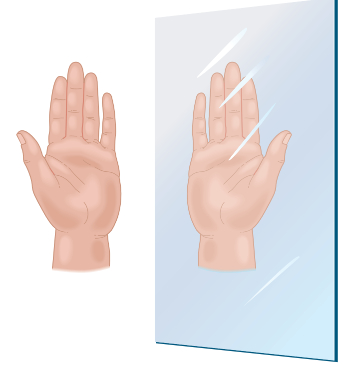
2-*ter*-Butilciclohexanol **2-*ter*-Butilciclohexanona**

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

Al igual que la montaña, cuya imagen se refleja en un lago, muchas moléculas orgánicas también tienen imagen especular homóloga.

Estereoquímica en los centros tetraédricos

¿Es usted diestro o zurdo? Puede ser que no dedique mucho tiempo a pensar en esto, pero sorprendentemente el empleo de las manos tiene un papel importante en nuestras actividades diarias. Varios instrumentos musicales, como los oboes y clarinetes, se manejan con una de las manos; el último guante de softbol que está disponible siempre se ajusta a la mano equivocada; las personas zurdas escriben de manera "graciosa". La razón fundamental de estas dificultades es que las manos no son idénticas; en lugar de ello son *imágenes especulares* o de espejo. Cuando usted coloca la mano *izquierda* frente al espejo, la imagen que ve es de una mano *derecha*. Pruébelo.



También es importante la quiralidad en la química orgánica y biológica, donde surge principalmente como una consecuencia de la estereoquímica tetraédrica de los átomos de carbono con hibridación sp^3. Aminoácidos, carbohidratos, ácidos nucleicos y muchos más están distribuidos en un gran número de fármacos y en casi todas las moléculas de nuestro cuerpo. Además, es esta quiralidad molecular la que hace posible las interacciones específicas entre las enzimas y sus sustratos que participan en los cientos de miles de reacciones químicas en las que se basa la vida.

¿Por qué este capítulo? Comprender las causas y consecuencias de la quiralidad molecular es fundamental para entender la química orgánica y biológica. El tema puede ser un poco complejo al principio, pero el material incluido en este capítulo, sin embargo, constituye la base para gran parte del resto del libro.

OWL Ingrese a OWL para Química orgánica en **www.cengage.com/owl** para ver tutoriales y simulaciones, desarrollar habilidades para resolver problemas y una completa asignación de tareas en línea por parte de su profesor.

5.1 Los enantiómeros y el carbono tetraédrico

¿Qué ocasiona la quiralidad molecular? Observe las moléculas generalizadas del tipo CH_3X, CH_2XY y CHXYZ que se muestran en la **figura 5.1**. En el lado izquierdo hay tres moléculas y en el lado derecho están sus imágenes especulares (o reflejadas en un espejo). Las moléculas CH_3X y CH_2XY son idénticas a sus imágenes especulares y, por tanto, no tienen quiralidad. Si hace modelos moleculares de cada molécula y de su imagen especular, hallará que puede sobreponer una en la otra por lo que todos los átomos coinciden. Por el contrario, la molécula CHXYZ *no* es idéntica a su imagen especular, porque no puede sobreponer un modelo de la molécula con un modelo de su imagen especular por la misma razón de que no puede sobreponer la mano izquierda sobre la mano derecha, sencillamente no son las mismas.

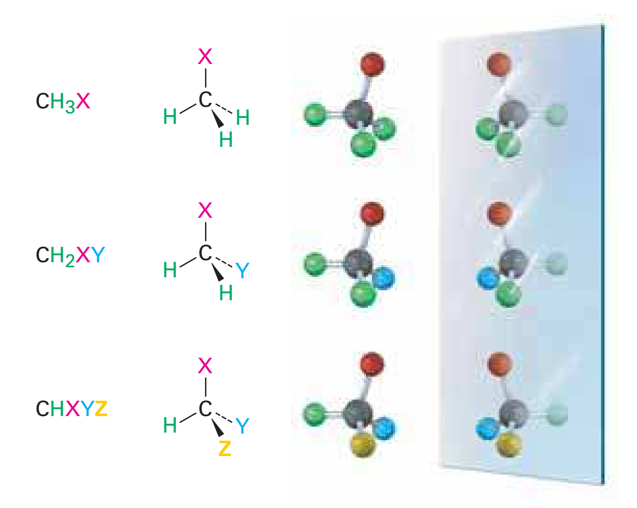


Figura 5.1 Átomos tetraédricos de carbono y sus imágenes especulares. Las moléculas del tipo CH_3X y CH_2XY son idénticas a sus imágenes especulares, pero una molécula del tipo CHXYZ se relaciona con su imagen especular de la misma manera que una mano derecha se relaciona con una mano izquierda.

Las moléculas que no son idénticas a sus imágenes especulares son tipos de estereoisómeros llamados **enantiómeros** (del griego *enantio*, que significa "opuesto"). Los enantiómeros se relacionan entre sí igual que la mano derecha se relaciona con la mano izquierda, y resultan cuando se une un carbono tetraédrico a cuatro sustituyentes diferentes (no es necesario que sean H). Por ejemplo, el ácido láctico (ácido 2-hidroxipropanoico) existe como un par de enantiómeros debido a que hay cuatro grupos diferentes ($-H$, $-OH$, $-CH_3$, $-CO_2H$) unidos al átomo de carbono central. Los enantiómeros se llaman ácido (+)-láctico y ácido (−)-láctico. Ambos se encuentran en la leche agria, pero el enantiómero (+) únicamente se produce en el tejido muscular.

Ácido láctico: una molécula de la fórmula general CHXYZ

Ácido (+) láctico **Ácido (–) láctico**

No importa qué tanto lo intente, no puede sobreponer una molécula del ácido (+)-láctico sobre una molécula del ácido (−)-láctico; sencillamente las dos no son idénticas. Si dos grupos cualesquiera coinciden, digamos −H y $-CO_2H$, no coinciden los dos grupos restantes **(figura 5.2)**.

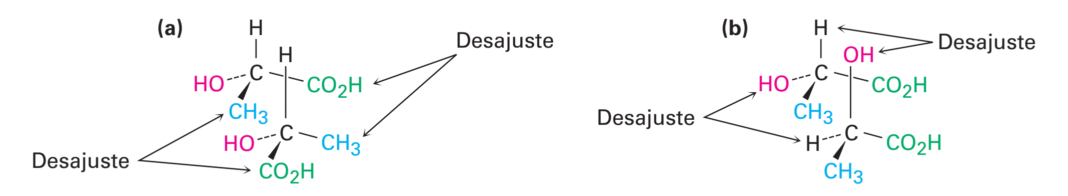


Figura 5.2 Intentos de sobreponer las imágenes especulares de las formas del ácido láctico. **(a)** Cuando coinciden los sustituyentes −H y −OH, los sustituyentes $-CO_2H$ y CH_3 no lo hacen; **(b)** cuando $-CO_2H$ y $-CH_3$ coinciden, −H y −OH no lo hacen. Independientemente de cómo se orienten las moléculas, no son idénticas.

5.2 La razón de la quiralidad en las moléculas

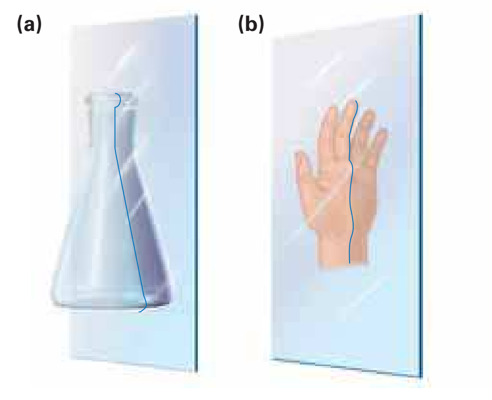
IDEAS clave

Pruebe sus conocimientos de las Ideas clave, respondiendo a los ejercicios al final del capítulo marcados con ▲.

Se dice que las moléculas que no son idénticas a sus imágenes especulares son **quirales** (del griego *keiro*, que significa "mano"). Usted no puede tomar una molécula quiral y su enantiómero y colocar una sobre la otra de manera que coincidan todos los átomos.

¿Cómo puede predecir si una molécula dada es o no quiral? Una *molécula no es quiral si contiene un plano de simetría*. Un plano de simetría es un plano que corta por la mitad a un objeto (o molécula) de tal manera que la mitad del objeto es la imagen especular de la otra mitad. Por ejemplo, un matraz de laboratorio tiene un plano de simetría, si lo cortara por la mitad, una mitad sería una imagen especular de la otra; sin embargo, la mano no tiene un plano de simetría, la "mitad" de la mano no es una imagen especular de la otra mitad **(figura 5.3)**.

Figura 5.3 El significado de *plano de simetría*. Un objeto como un matraz **(a)** tiene un plano de simetría que al cortar a través de él, hace que las mitades izquierda y derecha sean imágenes especulares; un objeto como una mano **(b)** no tiene un plano de simetría; la "mitad" derecha de una mano no es la imagen especular de la mitad izquierda.



Una molécula que tiene un plano de simetría en cualquiera de sus conformaciones posibles debe ser idéntica a su imagen especular y, por consiguiente, debe ser no quiral, o **aquiral**; por tanto, el ácido propanoico, $CH_3CH_2CO_2H$, tiene un plano de simetría

cuando se alinea como se muestra en la **figura 5.4** y es aquiral, mientras que el ácido láctico, $CH_3CH(OH)CO_2H$, no tiene plano de simetría en cualquier conformación y es quiral.

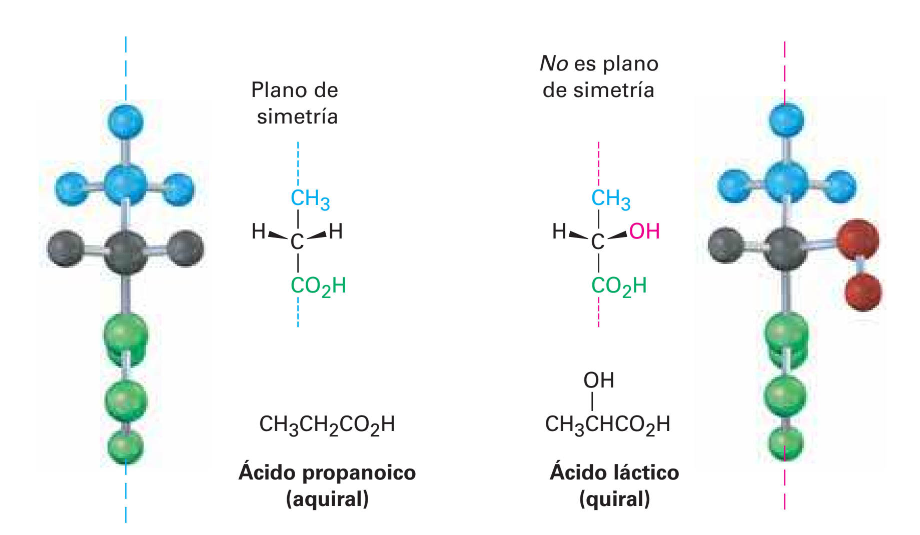


Figura 5.4 La molécula aquiral del ácido propanoico frente a la molécula quiral del ácido láctico. El ácido propanoico tiene un plano de simetría que hace que un lado de la molécula sea una imagen especular del otro lado; el ácido láctico no tiene tal plano de simetría.

La causa más común de la quiralidad en una molécula orgánica, aunque no la única, es la presencia de un átomo de carbono tetraédrico unido a cuatro grupos diferentes, por ejemplo, el átomo de carbono central en el ácido láctico. Estos carbonos se llaman ahora **centros quirales**, aunque también se han utilizado formalmente otros términos como *estereocentro, centro asimétrico* y *centro estereogénico*. Nótese que la *quiralidad* es una propiedad de toda la molécula, mientras que el *centro* quiral es la *causa* de la quiralidad.

La detección de los centros quirales en una molécula compleja requiere de práctica debido a que no siempre es evidente de inmediato que los cuatro grupos diferentes están unidos a un carbono dado. Las diferencias no aparecen necesariamente al lado del centro quiral; por ejemplo, el 5-bromodecano es una molécula quiral porque cuatro grupos diferentes están unidos al C5, el centro quiral (marcado con un asterisco). Un sustituyente butilo es similar a un sustituyente pentilo pero no son idénticos. La diferencia es un grupo metilo que está a cuatro átomos de carbono del centro quiral, pero sigue habiendo una diferencial.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2\overset{Br}{\underset{H}{\overset{|}{\underset{|}{C^{*}}}}}CH_2CH_2CH_2CH_3$$

5-Bromodecano (quiral)

Sustituyentes en el carbono 5

—H

—Br

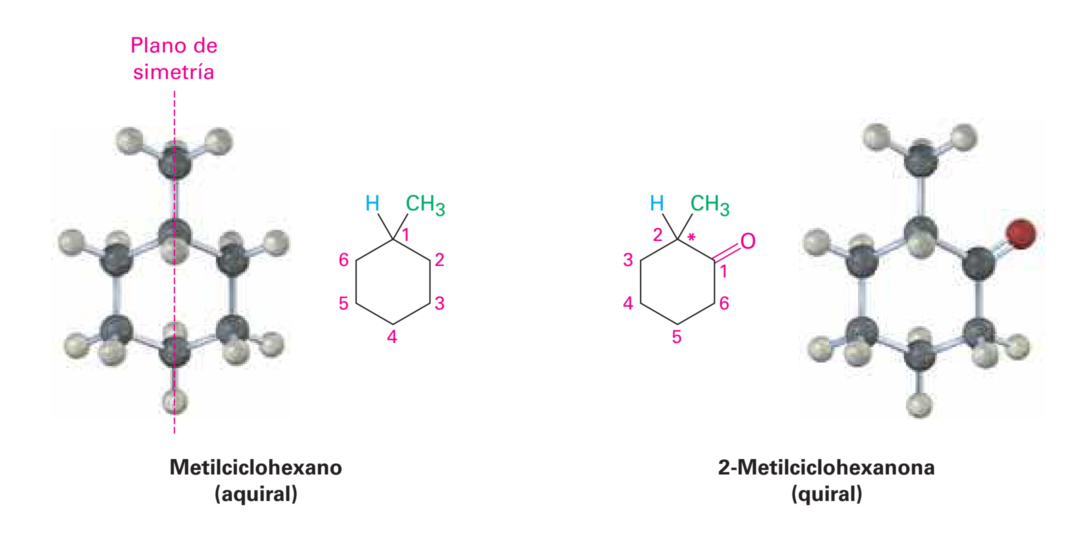
—$CH_2CH_2CH_2CH_3$ (butilo)

—$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ (pentilo)

Como otros ejemplos posibles, observe al metilciclohexano y a la 2-metilciclohexanona. El metilciclohexano es aquiral porque ningún átomo de carbono de la molécula está unido a cuatro grupos diferentes. Puede eliminar inmediatamente todos los carbonos $-CH_2-$ y el carbono $-CH_3$, ¿pero qué hay acerca del C1 en el anillo? El átomo de carbono C1 está unido a un grupo $-CH_3$, a un átomo $-H$ y a los C2 y C6 del anillo; sin embargo, los carbonos 2 y 6 son equivalentes, al igual que los carbonos 3 y 5; por

tanto, el “sustituyente” C6−C5−C4 es equivalente al sustituyente C2−C3−C4, y el metilciclohexano es aquiral. Otra forma de llegar a la misma conclusión es darse cuenta de que el metilciclohexano tiene un plano de simetría, el cual pasa a través del grupo metilo y a través de los carbonos C1 y C4 del anillo.

La situación es diferente para la 2-meticiclohexanona que no tiene plano de simetría y es quiral debido a que el carbono C2 está unido a cuatro grupos diferentes: un grupo $-CH_3$, un átomo −H, un enlace de anillo $-COCH_2-$(C1), y un enlace de anillo $-CH_2CH_2-$(C3).



Metilciclohexano (aquiral)

2-Metilciclohexanona (quiral)

Abajo se muestran varios ejemplos de moléculas quirales, compruebe por sí mismo que los carbonos etiquetados son centros quirales. Puede notar que los carbonos en los grupos $-CH_2-$, $-CH_3$, C = O, C = C y C ≡ C no pueden ser centros quirales. (¿Por qué?)

O
CH3
H3C
*
C
CH2

Carvona (aceite de menta verde)

CH3
CH3
CH2
C
CH3
*
*
*
O

Nootkatona (aceite de toronja)

Ejemplo resuelto 5.1 Representación de la estructura tridimensional de una molécula quiral

Dibuje la estructura de un alcohol quiral.

Estrategia

Un alcohol es un compuesto que contiene al grupo funcional −OH; para hacer un alcohol quiral, necesitamos tener cuatro grupos diferentes unidos a un solo átomo de carbono, digamos −H, −OH, $-CH_3$ y $-CH_2CH_3$.

Solución

OH
$CH_3CH_2—\overset{*}{C}—CH_3$
H

2-Butanol (quiral)

Problema 5.1

¿Cuáles de los siguientes objetos son quirales?

(a) Una lata de refresco o soda **(b)** Un destornillador **(c)** Un tornillo **(d)** Un zapato

Problema 5.2

¿Cuál de las siguientes moléculas es quiral? Identifique el centro de quiralidad en cada una.

(a) $CH_2CH_2CH_3$, N, H

Coniina (cicuta)

(b) H, CH_3, HO, H, H

Mentol (agente saborizante)

(c) CH_3O, N—CH_3, H, H

Dextrometorfano (supresor de la tos)

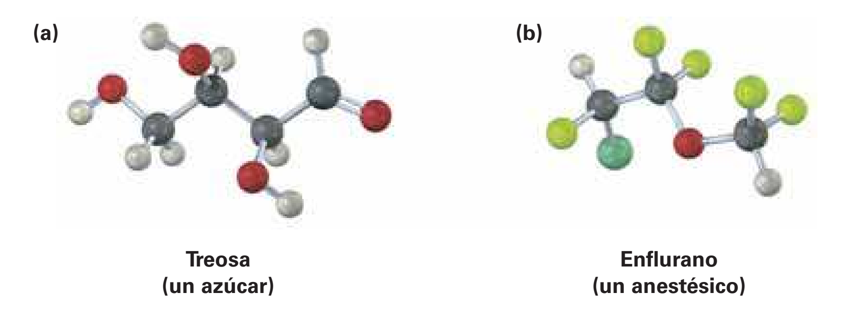
Problema 5.3

La alanina, un aminoácido que se encuentra en las proteínas, es quiral; dibuje los dos enantiómeros de la alanina utilizando la convención estándar de líneas continuas, en cuña y discontinuas.

NH_2
CH_3CHCO_2H **Alanina**

Problema 5.4

Identifique los centros quirales en las siguientes moléculas (verde = Cl, amarillo verde = F):



Treosa (un azúcar)

Enflurano (un anestésico)

5.3 Actividad óptica

El estudio de la estereoquímica se originó a principios del siglo XIX durante las investigaciones del físico francés Jean-Baptiste Biot de la naturaleza de la *luz polarizada en un plano*. Un haz de luz ordinaria consiste en ondas electromagnéticas que oscilan en un número infinito de planos en ángulos rectos a la dirección en la que viaja la luz;

sin embargo, cuando se pasa un haz de luz ordinaria a través de un dispositivo llamado *polarizador*, únicamente las ondas de luz que oscilan en un solo plano pasan a través y se dice que la luz está polarizada en un plano, y son bloqueadas las ondas de luz en todos los otros planos.

Biot hizo la observación notable de que cuando un haz de una luz polarizada en un plano pasa a través de una disolución de ciertas moléculas orgánicas, como el azúcar o el alcanfor, se *rota* el plano de polarización un ángulo α. No todas las sustancias orgánicas exhiben esta propiedad, pero se dice que aquellas que lo hacen son **ópticamente activas**.

El ángulo de rotación puede medirse con un instrumento llamado *polarímetro*, representado en la **figura 5.5**. Se coloca en un tubo de muestra una disolución de moléculas orgánicas ópticamente activa, la luz polarizada en un plano se pasa a través del tubo y tiene lugar la rotación del plano de polarización. La luz atraviesa un segundo polarizador llamado *analizador.* Al rotar el analizador hasta que la luz pasa a través de él, podemos hallar el nuevo plano de polarización y podemos decir hasta qué grado ha ocurrido la rotación.

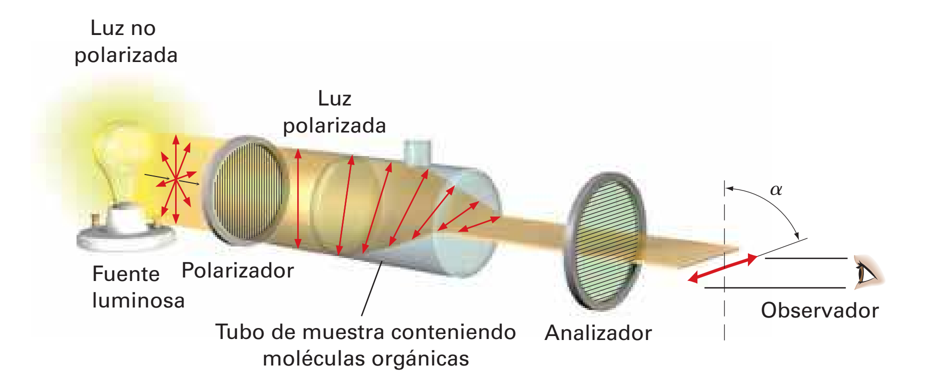


Figura 5.5 Representación esquemática de un polarímetro. La luz polarizada en un plano pasa a través de una disolución de moléculas ópticamente activas, la cual rota el plano de polarización.

Además de determinar el ángulo de rotación, también podemos encontrar la dirección. A partir de la posición estratégica del observador que ve directamente el analizador, algunas moléculas ópticamente activas rotan a la izquierda la luz polarizada (en sentido contrario a las manecillas del reloj) y se dice que son **levógiras**, mientras que otras rotan a la derecha la luz polarizada (en el sentido de las manecillas del reloj) y se dice que son **dextrógiras**. Por convención, se le da a la rotación a la izquierda un signo menos (−), y a la rotación a la derecha se le da un signo más (+). La (−)-morfina, por ejemplo, es levógira y la (+)-sacarosa, es dextrógira.

La cantidad de rotación observada en un experimento de polarimetría depende del número de moléculas ópticamente activas encontradas por el haz de luz. A su vez, este número depende de la concentración de la muestra y de la longitud de la trayectoria del rayo en la muestra, si se duplica la concentración en ella se duplica la rotación observada. Si se mantiene constante la concentración, pero se duplica la longitud del tubo de muestra, se duplica la rotación observada. También sucede que el ángulo de rotación depende de la longitud de onda de la luz utilizada.

Para expresar la rotación óptica de una manera significativa de modo que puedan hacerse comparaciones, debemos seleccionar las condiciones estándar. La **rotación específica, $[\alpha]_D$**, de un compuesto está definida como la rotación observada cuando se utiliza luz de 589.6 nanómetros (nm; 1 nm = 10^{-9} m) con una longitud de trayectoria de la muestra *l* de 1 decímetro (dm; 1 dm = 10 cm) y una concentración de la muestra C de 1 g/cm^3. (La luz de 589.6 nm, la llamada línea D del sodio, es la luz amarilla emitida por las lámparas comunes de sodio.)

$$[\alpha]_D \times \frac{\text{Rotación observada (grados)}}{\text{Longitud de la trayectoria, } l \text{ (dm)} \times \text{Concentración, } c \text{ (g/cm}^3\text{)}} = \frac{\alpha}{l \times c}$$

Tabla 5.1 Rotación específica de algunas moléculas orgánicas

Compuesto	$[\alpha]_D$	Compuesto	$[\alpha]_D$
Penicilina V	+233	Colesterol	−31.5
Sacarosa	+66.47	Morfina	−132
Alcanfor	+44.26	Cocaína	−16
Cloroformo	0	Ácido acético	0

Cuando la información de la rotación óptica se expresa de esta manera estándar, la rotación específica, $[\alpha]_D$, es una constante física característica de un compuesto dado ópticamente activo. Por ejemplo, el ácido láctico-(+) tiene una $[\alpha]_D = +3.82$ y el ácido láctico-(−) tiene una $[\alpha]_D = -3.82$; esto es, los dos enantiómeros rotan a la luz polarizada en un plano en exactamente el mismo grado pero en direcciones opuestas. Nótese que la rotación específica se expresa por lo general como un número sin unidad. En la tabla 5.1 se enlistan algunos ejemplos adicionales.

Cálculo de una rotación óptica

Ejemplo resuelto 5.2

Una muestra de 1.20 g de cocaína, $[\alpha]_D = -16$, se disolvió en 7.50 mL de cloroformo y se colocó en un tubo de muestra con una longitud de trayectoria de 5.00 cm. ¿Cuál fue la rotación observada?

N, CH_3, O, C, OCH_3, O, C, O

Cocaína

Estrategia

Como $[\alpha]_D = \dfrac{\alpha}{l \times c}$

Entonces $\alpha = l \times c \times [\alpha]_D$

donde $[\alpha]_D = -16$; $l = 5.00$ cm $= 0.500$ dm y $c = 1.20$ g/7.50 mL $= 0.160$ g/mL.

Solución

$\alpha = (-16) \times 0.500 \times 0.160 = -1.3°$.

Problema 5.5

¿La cocaína (ejemplo resuelto 5.2) es dextrógira o levógira?

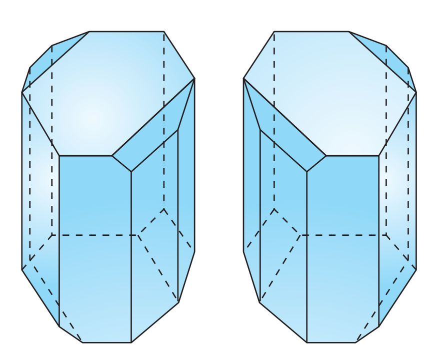
Problema 5.6

Una muestra de 1.50 g de coniína, el extracto tóxico de la cicuta venenosa, se disolvió en 10.0 mL de etanol y se colocó en una celda de muestra con una longitud de trayectoria de 5.00 cm. La rotación observada en la línea D del sodio fue de +1.21°. Calcule la $[\alpha]_D$ para la coniína.

5.4 El descubrimiento de los enantiómeros por Pasteur

Poco se hizo después del descubrimiento de Biot de la actividad óptica, sino hasta 1848, cuando Louis Pasteur comenzó su trabajo sobre un estudio de las sales cristalinas del ácido tartárico contenido en el vino. Al cristalizar una disolución concentrada de tartrato amónico de sodio a menos de 28 °C, Pasteur hizo la observación sorprendente de que precipitan dos tipos distintos de cristales. Además, los dos tipos de cristales eran imágenes especulares y se relacionaban de la misma manera que la mano derecha se relaciona con la mano izquierda.

Al trabajar cuidadosamente con pinzas, Pasteur fue capaz de separar los cristales en dos partes, una de cristales “diestros” y otra de cristales “izquierdos” como los mostrados en la **figura 5.6**. Aunque la muestra original, una mezcla 50:50 de diestros e izquierdos, fue ópticamente inactiva, las disoluciones de los cristales de cada uno de los tipos clasificados fueron ópticamente activas y sus rotaciones específicas fueron iguales en cantidad, pero de signo contrario.



$CO_2^-\ Na^+$
H—C—OH
HO—C—H
$CO_2^-\ NH_4^+$

Tartrato amónico de sodio

Figura 5.6 Diagramas de cristales de tartrato amónico de sodio tomados a partir de los esquemas originales de Pasteur. Uno de los cristales es dextrógiro y el otro es levógiro.

Pasteur se adelantó a su época y aunque no se había propuesto todavía la teoría estructural de Kekulé, Pasteur explicó sus resultados al hablar de las moléculas mismas, diciendo: “No hay duda de que [en el ácido *dextro* tartárico] existe un arreglo asimétrico que tiene una imagen que no se puede sobreponer. Esto no es menos cierto de los átomos del ácido *levo* que tienen precisamente el arreglo asimétrico inverso.” La visión de Pasteur fue extraordinaria, pero no fue hasta 25 años después que se confirmaron sus ideas respecto al átomo de carbono asimétrico.

Hoy, describiríamos el trabajo de Pasteur diciendo que había descubierto los enantiómeros, los cuales, también llamados *isómeros ópticos*, tienen propiedades físicas idénticas, como el punto de fusión y ebullición, pero difieren en la dirección en la que sus disoluciones rotan el plano de la luz polarizada.

5.5 Reglas de secuencia para especificar la configuración

IDEAS *clave*

Pruebe sus conocimientos de las Ideas clave, respondiendo los ejercicios al final del capítulo marcados con ▲.

Las representaciones estructurales proveen una representación visual de la estereoquímica, pero también es necesario un método escrito para indicar el arreglo tridimensional, o **configuración**, de los sustituyentes en un centro quiral. El método utilizado emplea un conjunto de *reglas de secuencia* para clasificar los cuatro grupos unidos al centro quiral y luego observa la quiralidad con la que estos grupos están unidos.

Llamadas **reglas de Cahn-Ingold-Prelog** en honor de los químicos que las propusieron, las reglas de secuencia son los siguientes:

REGLA 1

Observe los cuatro átomos unidos directamente al centro quiral y asigne prioridades de acuerdo con el número atómico. El átomo con el número atómico más alto se clasifica como primero; el átomo con el número atómico más bajo (por lo general hidrógeno) se clasifica como cuarto. Cuando se comparan dos diferentes isótopos del mismo elemento, como el deuterio (^{2}H) y el protio (^{1}H), el isótopo más pesado se clasifica por arriba del isótopo más ligero. Por tanto, los átomos que se encuentran comúnmente en los compuestos orgánicos tienen el siguiente orden.

Número atómico	35	17	16	15	8	7	6	(2)	(1)	
Rango más alto	Br >	Cl >	S >	P >	O >	N >	C >	^{2}H >	^{1}H	**Rango más bajo**

REGLA 2

Si no puede tomar una decisión al clasificar los primeros átomos en los sustituyentes, observe al segundo, tercero y cuarto átomos a partir del centro de quiralidad hasta que se encuentre una diferencia. Un $-CH_2CH_3$ sustituyente y un sustituyente $-CH_3$ son equivalentes por la regla 1 ya que ambos tienen un carbono como el primer átomo. Por la regla 2, sin embargo, el etilo se clasifica por arriba del metilo porque tiene un átomo de *carbono* como su segundo átomo más grande, mientras que el metilo tiene sólo *hidrógeno* como su segundo átomo. Observe los siguientes pares de ejemplos para ver cómo trabaja la regla:

$-CH_3$ Bajo — $-CH_2CH_3$ Alto

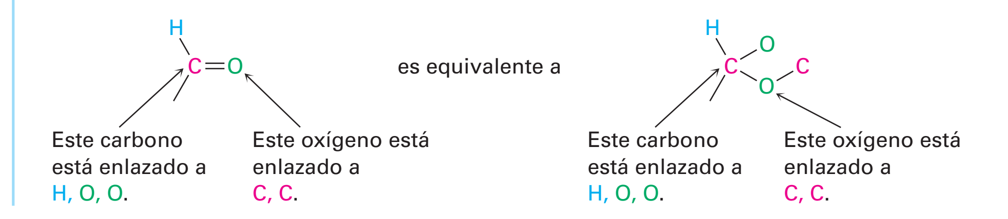
$-O-H$ Bajo — $-O-CH_3$ Alto

$-CH(CH_3)CH_3$ Alto — $-CH_2CH_3$ Bajo

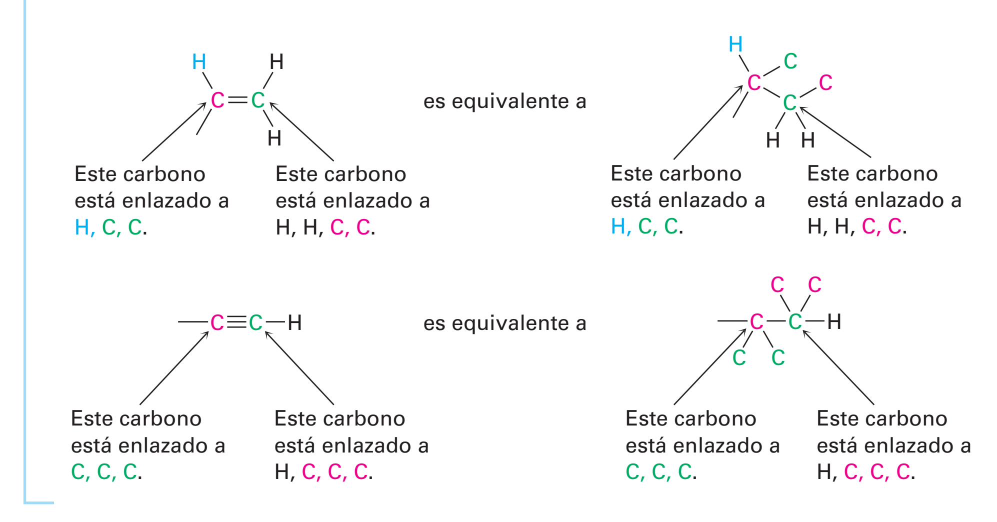
$-CH(CH_3)NH_2$ Bajo — $-CH_2Cl$ Alto

REGLA 3

Los átomos con enlace múltiple son equivalentes al mismo número de átomos con un solo enlace, por ejemplo, un aldehído sustituyente (—CH═O), que tiene un átomo de carbono *doblemente* enlazado a *un* átomo de oxígeno, es equivalente a un sustituyente que tenga un átomo de carbono unido con un enlace *sencillo* a *dos* átomos de oxígeno:



Como ejemplos adicionales, los pares siguientes son equivalentes:



Al haber asignado prioridades a los cuatro grupos unidos al carbono quiral, describimos la configuración estereoquímica alrededor del carbono orientando la molécula de tal manera que el grupo con menor prioridad (4) apunte directamente hacia atrás, alejándose de usted. Después observamos los tres sustituyentes restantes, los cuales aparecen ahora hacia nosotros como los rayos de un volante **(figura 5.7)**. Si se dibuja una flecha curva del sustituyente con la prioridad más alta al segundo con la más alta y al tercero en prioridad ($1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$) que apunta en el sentido de las manecillas del reloj, decimos que el centro quiral tiene la **configuración *R*** (del latín *rectus*, que significa "derecha"). Si una flecha del $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$ señala en sentido contrario al de las manecillas del reloj, el centro quiral tiene la **configuración *S*** (del latín *sinister*, que significa "izquierda"). Para recordar estas asignaciones, piense en el volante de un automóvil cuando da vuelta a la *derecha* (en el sentido de las manecillas del reloj.)

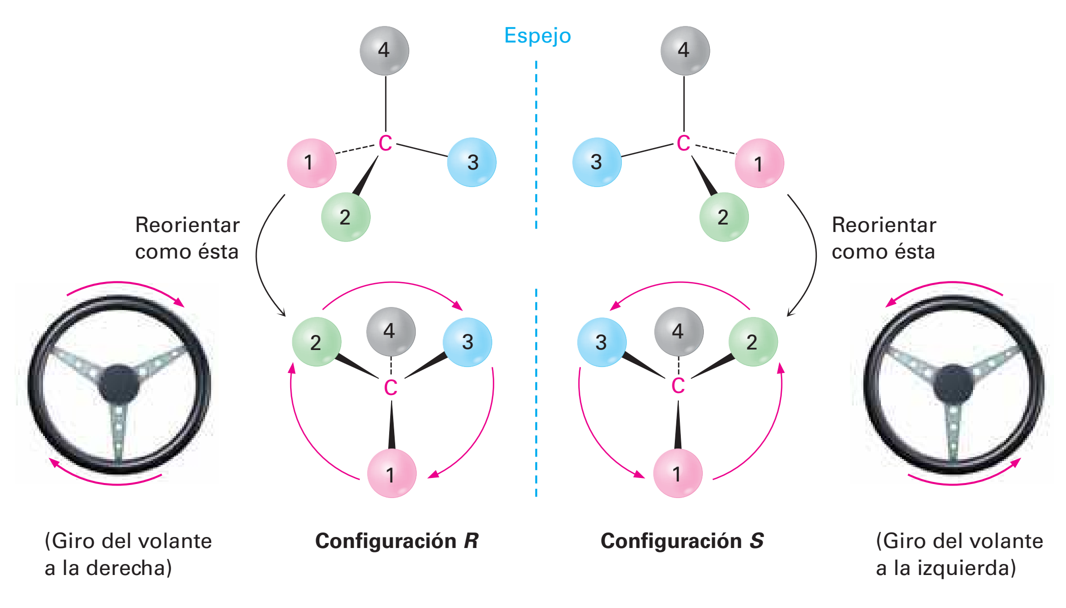


Figura 5.7 Asignación de la configuración para un centro quiral. Cuando se orienta la molécula de tal manera que el grupo con menor prioridad (**4**) esté hacia atrás, los tres grupos restantes aparecen hacia el observador como los rayos de un volante. Si la dirección del recorrido $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$ es en el sentido de las manecillas del reloj (gira a la derecha), el centro tiene la configuración *R*. Si la dirección del recorrido $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$ es contrario a las manecillas del reloj (gira a la izquierda), el centro es *S*.

Para un ejemplo de cómo asignar la configuración observe el ácido (−)-láctico en la **figura 5.8**. La regla de la secuencia 1 dice que el −OH tiene prioridad 1 y que el −H tiene prioridad 4, pero no nos permite distinguir ente $-CH_3$ y $-CO_2H$ debido a que ambos grupos tienen al carbono como su primer átomo; sin embargo, la regla de secuencia 2 dice que el $-CO_2H$ tiene una prioridad más alta que el $-CH_3$ debido a que el O (el segundo átomo en $-CO_2H$) es superior a H (el segundo átomo en $-CH_3$). Ahora gire la molécula de tal manera que el grupo con cuarta prioridad (−H) esté orientado hacia atrás, alejándose del observador. Dado que una flecha curva de 1 (−OH) al 2 ($-CO_2H$) al 3 ($-CH_3$) está en el sentido de las manecillas del reloj (vuelta a la derecha del volante), el ácido (−)-láctico tiene la configuración *R*, y aplicando el mismo procedimiento al ácido (+)-láctico nos lleva a la asignación opuesta.

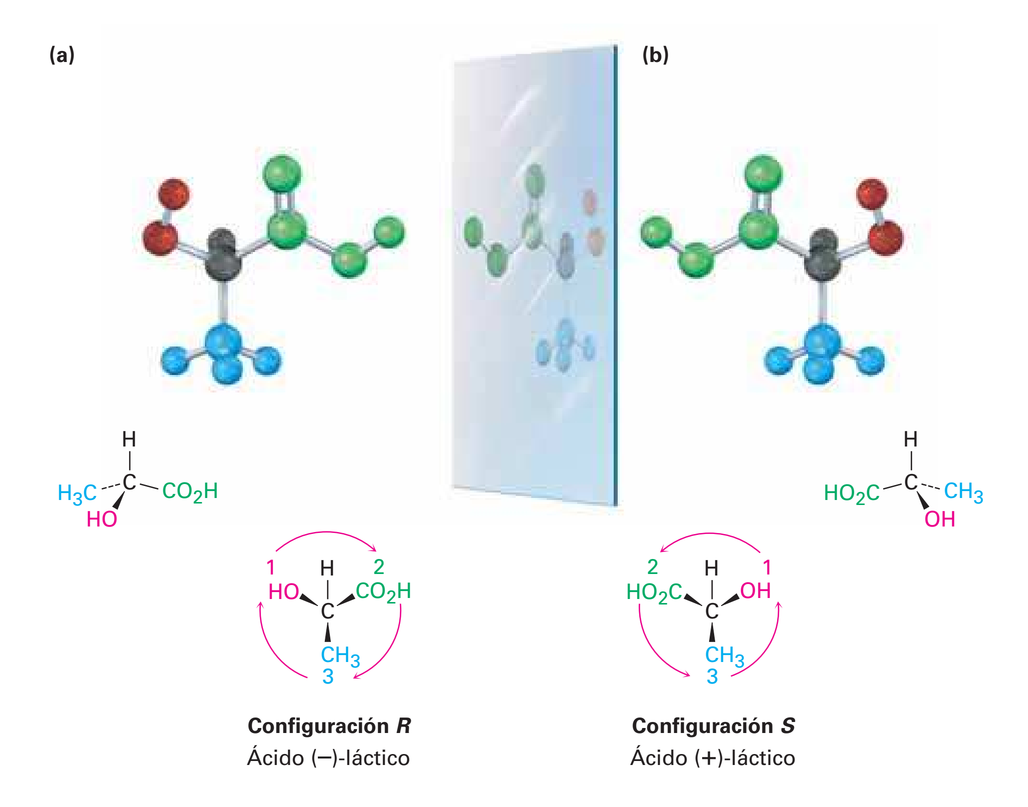


Figura 5.8 Asignación de la configuración para **(a)** ácido (−)-láctico (*R*) y **(b)** ácido (+)-láctico (*S*).

Otros ejemplos adicionales son proveídos por el estado natural del (−)-gliceraldehído y la (+)-alanina, los cuales tienen configuración *S* como se muestra en la **figura 5.9**; nótese que el signo de la rotación óptica, (+) o (−), no está relacionado con la designación *R*, *S*. Sucede que el (*S*)-gliceraldehído es levógiro (−), y que la (*S*)-alanina es dextrógira (+); no existe una correlación sencilla entre la configuración *R*, *S* y la dirección o magnitud de la rotación óptica.

Figura 5.9 Asignación de la configuración para **(a)** (−)-gliceraldehído y **(b)** (+)-alanina. Sucede que ambos tienen configuración S, aunque uno es levógiro y el otro es dextrógiro.

(a)

(*S*)-Gliceraldehído
[(*S*)-(−)-2,3-Dihidroxipropanol]
$[\alpha]_D = -8.7$

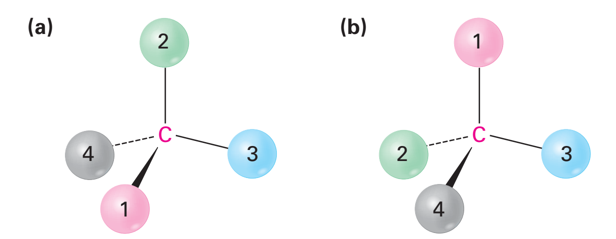
(b)

(*S*)-Alanina
[(*S*)-(+)-2-Ácido aminopropanoico]
$[\alpha]_D = +8.5$

Es necesario mencionar un punto adicional; es decir, el asunto de la **configuración absoluta**. ¿Cómo sabemos que nuestras asignaciones de las configuraciones *R* y *S* son correctas en un sentido *absoluto*, en lugar de uno relativo? Dado que no podemos ver las moléculas mismas, ¿cómo sabemos que la configuración *R* pertenece al enantiómero levógiro del ácido láctico? Esa difícil pregunta fue finalmente resuelta en 1951, cuando se descubrió un método de difracción de rayos X para determinar el arreglo espacial absoluto de los átomos en una molécula. Basándonos en esos resultados, podemos decir que son correctas las convenciones *R*,*S*.

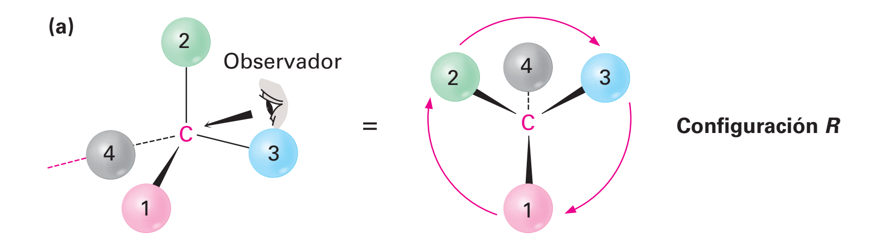
Ejemplo resuelto 5.3 Asignación de configuración a los centros quirales

Oriente cada una de las siguientes representaciones de manera tal que el grupo con menor prioridad esté hacia atrás y después asigne configuración *R* o *S*.

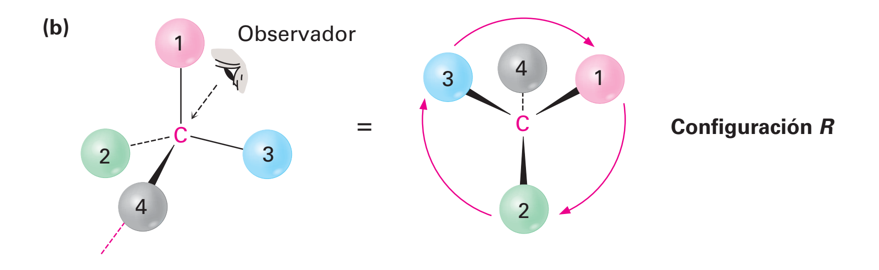


Estrategia
Requiere de práctica poder visualizar u orientar una molécula en tres dimensiones, pero puede comenzar indicando dónde debe colocarse el observador, a 180° respecto al grupo con la prioridad más baja. Después, imagínese a sí mismo en la posición del observador y vuelva a representar cómo los vería.

Solución
En **(a)** se colocaría enfrente de la página hacia la parte superior derecha de la molécula y vería al grupo 2 a su izquierda, al grupo 3 a su derecha y al grupo 1 debajo de usted, esto corresponde a una configuración *R*.



En **(b)** se colocaría detrás de la página hacia la parte superior izquierda de la molécula desde su punto de vista, y vería al grupo 3 a su izquierda, al grupo 1 a su derecha y al grupo 2 debajo de usted; esto corresponde también a una configuración *R*.



Representación de la estructura tridimensional de un enantiómero específico

Ejemplo resuelto 5.4

Dibuje una representación tetraédrica del (*R*)-2-clorobutano.

Estrategia

Comience asignando prioridades a los cuatro sustituyentes unidos al centro quiral: (1) —Cl, (2) $-CH_2CH_3$, (3) $-CH_3$, (4) —H. Para dibujar una representación tetraédrica de la molécula, oriente al grupo —H que tiene la menor prioridad alejándose de usted e imagine que los otros tres grupos están saliendo de la página hacia usted. Después coloque los tres sustituyentes restantes de tal manera que la dirección del recorrido 1 ⟶ 2 ⟶ 3 esté en sentido de las manecillas del reloj (vuelta a la derecha) e incline la molécula hacia usted para traer al hidrógeno trasero a la vista. En la solución de problemas de este tipo es de gran ayuda el uso de modelos moleculares.

Solución

1 Cl, H, 2 CH_2CH_3, C, CH_3 3 ⟶ H, C, H_3C, Cl, CH_2CH_3 **(*R*)-2-Clorobutano**

Problema 5.7

¿Cuál miembro de los siguientes conjuntos se clasifica más alto?

(a) —H o —Br
(b) —Cl o —Br
(c) $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$
(d) $-NH_2$ o —OH
(e) $-CH_2OH$ o $-CH_3$
(f) $-CH_2OH$ o $-CH{=}O$

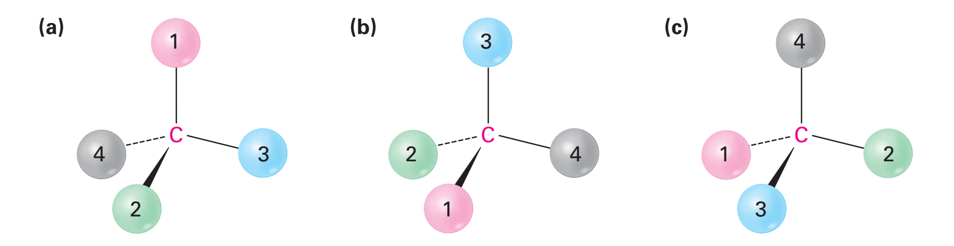
Problema 5.8

Clasifique los siguientes conjuntos de sustituyentes:

(a) $-H$, $-OH$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$
(b) $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-OH$
(c) $-CN$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-NH_2$
(d) $-SH$, $-CH_2SCH_3$, $-CH_3$, $-SSCH_3$

Problema 5.9

Oriente cada una de las siguientes representaciones de tal manera que el grupo con la prioridad más baja esté hacia atrás y asigne configuración *R* o *S*:



Problema 5.10

Asigne configuración *R* o *S* al centro quiral en cada una de las siguientes moléculas.

(a) CH_3, H, C, CO_2H, HS

(b) OH, H_3C, C, CO_2H, H

(c) H, C, O, H, C, OH, CH_2OH

Problema 5.11

Dibuje una representación tetraédrica del (*S*)-2-pentanol (2-hidroxipentano).

Problema 5.12

Asigne configuración *R* o *S* al centro quiral en el siguiente modelo molecular del aminoácido metionina (azul = N, amarillo = S):

5.6 Diastereómeros

Las moléculas como el ácido láctico, la alanina y el gliceraldehído son relativamente sencillas debido a que cada una tiene únicamente un centro quiral y sólo dos estereoisómeros. Sin embargo, la situación se vuelve más complicada con las moléculas que tienen más de un centro quiral. Como regla general, una molécula con n centros quirales puede tener hasta 2^n estereoisómeros (aunque puede tener menos, como veremos adelante). Por ejemplo, tome al aminoácido treonina (ácido 2-amino-3-hidroxibutanoico). Dado que la treonina tiene dos centros quirales (C2 y C3), existen cuatro estereoisómeros posibles, como se muestra en la **figura 5.10**. Compruebe por sí mismo que las configuraciones *R,S* son correctas.

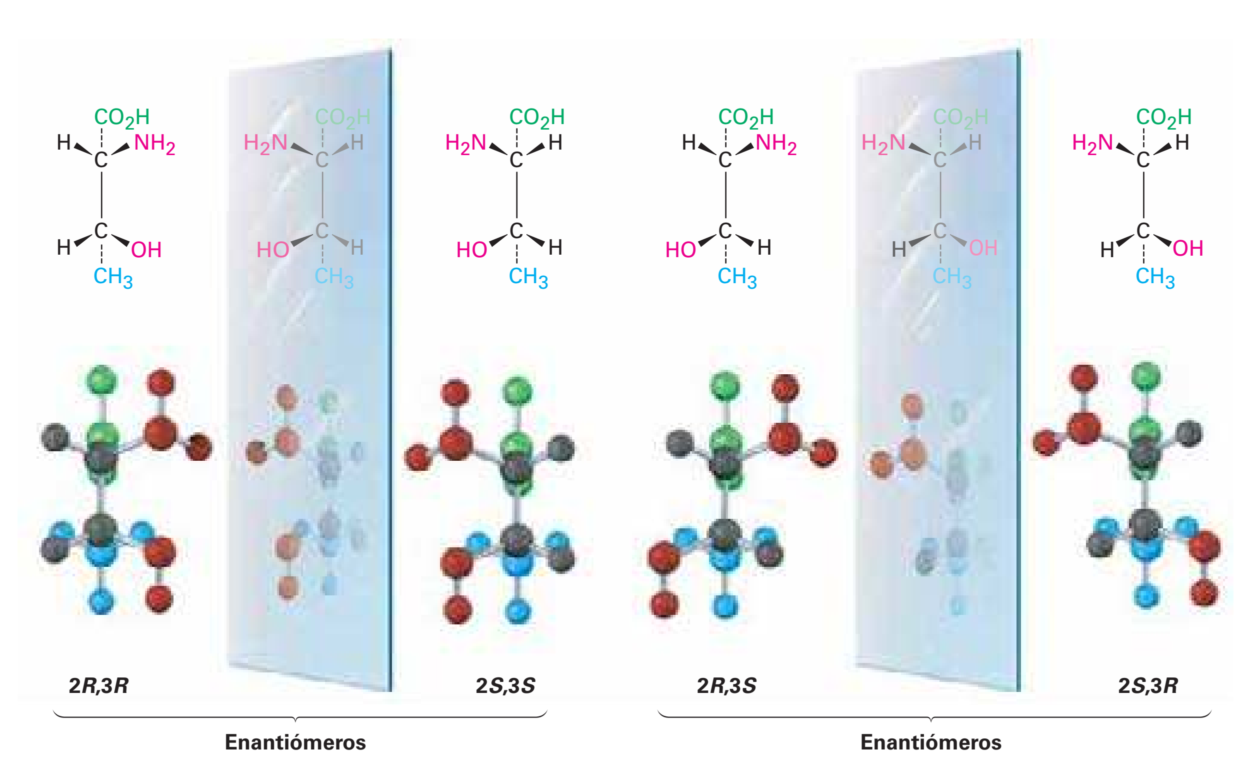


Figura 5.10 Los cuatro estereoisómeros del ácido 2-amino-3-hidroxibutanoico.

Los cuatro estereoisómeros del ácido 2-amino-3-hidroxibutanoico pueden agruparse en dos pares de enantiómeros. El estereoisómero 2*R*,3*R* es la imagen especular del 2*S*,3*S* y el estereoisómero 2*R*,3*S* es la imagen especular del 2*S*,3*R*. ¿Pero cuál es la relación entre cualesquiera dos moléculas que no son imágenes especulares? Por ejemplo, ¿cuál es la relación entre el isómero 2*R*,3*R* y el isómero 2*R*,3*S*? Son estereoisómeros, aunque no son enantiómeros y para describir tal relación necesitamos un nuevo término: *diastereómero*.

Los **diastereómeros** son estereoisómeros que no son imágenes especulares. Dado que utilizamos la analogía diestro/izquierdo para describir la relación entre dos enantiómeros, debemos extender la analogía para decir que la relación entre diastereómeros es como la de las manos de diferentes personas. Su mano y la mano de un amigo lucen similares, pero no son idénticas y no son imágenes especulares. Lo mismo es verdad para los diastereómeros: son similares, pero no son idénticos y no son imágenes especulares.

Observe cuidadosamente la diferencia entre enantiómeros y diastereómeros. Los enantiómeros tienen configuraciones opuestas en *todos* los centros quirales, mientras que los diastereómeros tienen configuraciones opuestas en *algunos* (uno o más) centros quirales pero la misma configuración en los otros. En la tabla 5.2 se da una descripción completa de los cuatro estereoisómeros de la treonina. De los cuatro, sólo el isómero 2*S*,3*R*, $[\alpha]_D = -28.3$, se encuentra de manera natural en las plantas y animales y es un nutriente humano esencial; este resultado es típico: la mayor parte de las moléculas biológicas son quirales, y por lo regular sólo un estereoisómero se encuentra en la naturaleza.

En el caso especial donde los dos diastereómeros difieren únicamente en un centro quiral pero son iguales en todos los demás, decimos que los compuestos son **epímeros**.

Tabla 5.2 Relaciones entre los cuatro estereoisómeros de la treonina

Estereoisómero	Enantiómero	Diastereómero
2*R*,3*R*	2*S*,3*S*	2*R*,3*S* y 2*S*,3*R*
2*S*,3*S*	2*R*,3*R*	2*R*,3*S* y 2*S*,3*R*
2*R*,3*S*	2*S*,3*R*	2*R*,3*R* y 2*S*,3*S*
2*S*,3*R*	2*R*,3*S*	2*R*,3*R* y 2*S*,3*S*

Por ejemplo, el colestanol y el coprostanol se encuentran en las heces humanas y ambos tienen nueve centros quirales. Ocho de los nueve son idénticos, pero el que está en el C5 es diferente. Por tanto, el colestanol y el coprostanol son *epímericos* en el C5.

Colestanol — Coprostanol

Epímeros

Problema 5.13

Una de las siguientes moléculas (**a**)-(**d**) es la D-eritrosa 4-fosfato, un intermediario en el ciclo fotosintético de Calvin mediante el cual las plantas incorporan CO_2 a los carbohidratos. Si la D-eritrosa 4-fosfato tiene estereoquímica *R* en ambos centros quirales, ¿cuál de las estructuras es ésta? ¿Cuál de las tres estructuras restantes es el enantiómero de la D-eritrosa 4-fosfato y cuáles son los diastereómeros?

(a) H–C(=O); H–C–OH; H–C–OH; $CH_2OPO_3^{2-}$

(b) H–C(=O); HO–C–H; H–C–OH; $CH_2OPO_3^{2-}$

(c) H–C(=O); H–C–OH; HO–C–H; $CH_2OPO_3^{2-}$

(d) H–C(=O); HO–C–H; HO–C–H; $CH_2OPO_3^{2-}$

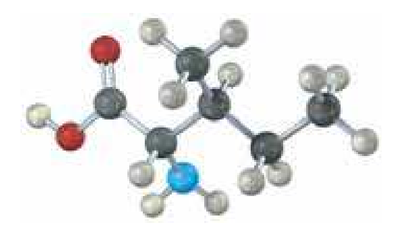
Problema 5.14

¿Cuántos centros quirales tiene la morfina? ¿Cuántos estereoisómeros de morfina son posibles en principio?

Morfina

Problema 5.15

Asigne configuración *R*,*S* a cada centro quiral en el siguiente modelo molecular del aminoácido isoleucina (azul = N).



5.7 Compuestos meso

Veamos un ejemplo más de un compuesto con más de un centro quiral, el ácido tartárico utilizado por Pasteur. Los cuatro estereoisómeros pueden representarse como sigue:

Espejo | Espejo

2*R*,3*R* | **2*S*,3*S*** | **2*R*,3*S*** | **2*S*,3*R***

Las estructuras de las imágenes especulares 2*R*,3*R* y 2*S*,3*S* no son idénticas y por tanto representan un par de enantiómeros. Sin embargo, un vistazo de cerca muestra que las estructuras 2*R*,3*S* y 2*S*,3*R* *son* idénticas, como puede verse al rotar 180° una estructura.

Rotación 180°

2*R*,3*S* | **2*S*,3*R***

Idénticas

Las estructuras 2R,3*S* y 2*S*,3*R* son idénticas debido a que la molécula tiene un plano de simetría y por tanto es aquiral. El plano de simetría corta a través del enlace C2-C3, haciendo a una mitad de la molécula una imagen especular de la otra mitad **(figura 5.11)**. Debido al plano de simetría, la molécula es aquiral, a pesar del hecho de que tiene dos centros quirales. Los compuestos que son aquirales y, no obstante, contienen centros quirales, se llaman **compuestos meso**. Por tanto, el ácido tartárico existe en tres formas estereoisoméricas: dos enantiómeros y una forma meso.

Figura 5.11 Un plano de simetría que atraviesa el enlace C2–C3 del ácido *meso*-tartárico hace aquiral a la molécula.

Plano de simetría

En la tabla 5.3 se enlistan algunas propiedades físicas de los tres estereoisómeros. Los ácidos (+) y (−)-tartáricos tienen puntos de fusión, solubilidades y densidades idénticos pero difieren en el signo de su rotación de la luz polarizada en un plano. Por el contrario, el isómero meso es diastereomérico con las formas (+) y (−). Así pues, no tiene relación de imagen especular para los ácidos (+) y (−)-tartáricos, es un compuesto completamente diferente y tiene propiedades físicas diferentes.

Tabla 5.3 Algunas propiedades de los estereoisómeros del ácido tartárico

Estereoisómero	Punto de fusión (°C)	$[\alpha]_D$	Densidad (g/cm^3)	Solubilidad a 20 °C ($g/100\ mL\ H_2O$)
(+)	168–170	+12	1.7598	139.0
(−)	168–170	−12	1.7598	139.0
Meso	146–148	0	1.6660	125.0

Ejemplo resuelto 5.5 Cómo distinguir los compuestos quirales de los compuestos meso

¿El *cis*-1,2-dimetilciclobutano tiene centros quirales? ¿Es quiral?

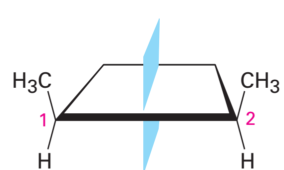
Estrategia

Para ver si está presente un centro quiral, busque un átomo de carbono unido a cuatro grupos diferentes, y para saber si la molécula es quiral, busque la presencia o la ausencia de un plano de simetría. No todas las moléculas con centros quirales son totalmente quirales, los compuestos meso son una excepción.

Solución

Observe que la estructura del *cis*-1,2-dimetilciclobutano muestra que ambos carbonos en el anillo que comparten al grupo metilo (C1 y C2) son centros quirales. No obstante, el compuesto es aquiral debido a que hay un plano de simetría que intersecta el anillo entre el C1 y C2. Por tanto, la molécula es un compuesto meso.

Plano de simetría



Problema 5.16

¿Cuáles de las siguientes estructuras representan compuestos meso?

(a) OH, H, OH, H

(b) OH, H, OH, H

(c) CH_3, H

(d) H, Br, C, CH_3, H_3C, C, H, Br

Problema 5.17

¿Cuáles de los siguientes compuestos tienen una forma meso? (Recuerde que el sufijo *-ol* se refiere a un alcohol, ROH.)

(a) 2,3-Butanodiol **(b)** 2,3-Pentanodiol **(c)** 2,4-Pentanodiol

Problema 5.18

¿La siguiente estructura representa un compuesto meso? Si es así, indique el plano de simetría.

5.8 Mezclas racémicas y la resolución de enantiómeros

Regresamos para dar un vistazo final al trabajo pionero de Pasteur descrito en la **sección 5.4**. Él tomó una sal de ácido tartárico ópticamente inactiva y encontró que podía cristalizar a partir de ésta dos formas ópticamente activas que ahora llamaríamos configuraciones 2*R*,3*R* y 2*S*,3*S*. Pero ¿cuál es la forma ópticamente inactiva con la que empezó? No pudo haber sido ácido *meso*-tartárico, porque el ácido *meso*-tartárico es un compuesto químico diferente y no puede interconvertirse en los dos enantiómeros quirales sin romper y reformar enlaces químicos.

La respuesta es que Pasteur inició con una *mezcla* 50:50 de dos enantiómeros quirales del ácido tartárico. Tal muestra se llama *mezcla racémica*, o **racemato**, y se denota por el símbolo (±) o el prefijo *d,l* para indicar una mezcla equitativa de las formas dextrógira y levógira. Las mezclas racémicas no muestran una rotación óptica debido a que la rotación (+) de un enantiómero cancela exactamente la rotación (−) del otro. Con suerte, Pasteur fue capaz de separar, o **resolver**, el ácido tartárico racémico en sus enantiómeros (+) y (−). Desafortunadamente, la técnica de cristalización fraccionada que utilizó no funciona con la mayor parte de las mezclas racémicas, por lo que es necesario emplear otros métodos.

El método más común de resolución utiliza una reacción ácido-base entre una mezcla racémica de un ácido carboxílico (RCO_2H) quiral y una base amina (RNH_2) para producir una sal de amonio:

Para comprender cómo funciona este método de resolución, veamos qué pasa cuando una mezcla racémica de ácidos quirales, como ácidos (+) y (−)-lácticos, reaccionan con una base amina aquiral, como la metilamina, CH_3NH_2. Estereoquímicamente, la situación es análoga a la que sucede cuando las manos izquierda y derecha (quiral) recogen una pelota (aquiral). Ambas manos, izquierda y derecha, recogen la pelota igualmente bien, y los productos (pelota en la mano derecha frente a pelota en la mano izquierda) son imágenes especulares. De la misma manera, ambos ácidos (+) y (−)-lácticos reaccionan con la metilamina igualmente bien y el producto es una mezcla racémica de (+)-lactato de metilamonio y (−)-lactato de metilamonio **(figura 5.12)**.

Figura 5.12 La reacción de un ácido láctico racémico con metilamina aquiral conduce a una mezcla racémica de sales de amonio.

Ahora veamos qué sucede cuando la mezcla racémica de ácidos (+) y (−)-lácticos reacciona con un solo enantiómero de una base amina quiral, como (*R*)-1-feniletilamina. Estereoquímicamente, la situación es análoga a lo que sucede cuando las manos izquierda y derecha (quiral) se colocan un guante para la mano derecha (*también quiral*). Las manos izquierda y derecha no se ponen el guante de la misma manera. Los productos —mano derecha en guante derecho frente a mano izquierda en guante derecho— no son imágenes especulares; son completamente diferentes.

De la misma manera, los ácidos (+) y (−)-lácticos reaccionan con (*R*)-1-feniletilamina para dar dos productos diferentes **(figura 5.13)**. El ácido (*R*)-láctico reacciona con (*R*)-1-feniletilamina para dar la sal *R,R,* y el ácido (*S*)-láctico reacciona con la amina *R* para dar la sal *S,R*. *Las dos sales son diastereómeros*; son compuestos diferentes, con propiedades químicas y físicas diferentes, por tanto, es posible separarlas por cristalización o algunos otros métodos. Una vez separados, la acidificación de las dos sales diastereoméricas con un ácido fuerte nos permite entonces aislar los dos enantiómeros puros del ácido láctico y recuperar la amina quiral para volver a utilizarla.

(R) CO_2H H C CH_3 HO

+

(S) HO H C CH_3 CO_2H

NH_2 H C H_3C

(R)-1-Feniletilamina

CO_2^- H C CH_3 HO $H_3\overset{+}{N}$ H C H_3C

Una sal R-R

+

HO H C CH_3 CO_2^- $H_3\overset{+}{N}$ H C H_3C

Una sal S-R

Diastereómeros

Ácido láctico racémico (50% R, 50% S)

Figura 5.13 La reacción del ácido láctico racémico con (R)-1-feniletilamina produce una mezcla de sales de amonio diastereoméricas que tienen propiedades diferentes y se pueden separar.

Predicción de la quiralidad del producto de una reacción

Ejemplo resuelto 5.6

En la **sección 21.3** veremos que los ácidos carboxílicos (RCO_2H) reaccionan con alcoholes (R′OH) para formar ésteres (RCO_2R'). Suponga que el ácido (±)-láctico reacciona con CH_3OH para formar el éster lactato de metilo. ¿Qué estereoquímica esperaría que tenga(n) el (los) producto (s)? ¿Cuál es la relación de los productos?

$$CH_3CH(OH)COOH + CH_3OH \xrightarrow{\text{Catalizador ácido}} CH_3CH(OH)COOCH_3 + H_2O$$

Ácido láctico **Metanol** **Lactato de metilo**

Solución

La reacción de un ácido racémico con un alcohol aquiral como el metanol produce una mezcla racémica de productos con imagen especular (enantiómeros).

CO_2H HO C CH_3 H + CO_2H H_3C C OH H $\xrightarrow[\text{Catalizador ácido}]{CH_3OH}$ CO_2CH_3 HO C CH_3 H + CO_2CH_3 H_3C C OH H

(S)-Ácido láctico **(R)-Ácido láctico** **Lactato de metilo-(S)** **Lactato de metilo-(R)**

Problema 5.19

Suponga que el ácido acético (CH_3CO_2H) reacciona con (S)-2-butanol para formar un éster (véase el ejemplo resuelto 5.6). ¿Qué estereoquímica esperaría que tenga(n) el (los) producto(s)? ¿Cuál es la relación de los productos?

$$CH_3COOH + CH_3CH(OH)CH_2CH_3 \xrightarrow{\text{Catalizador ácido}} CH_3COOCH(CH_3)CH_2CH_3 + H_2O$$

Ácido acético **2-Butanol** ***sec*-Acetato de butilo**

Problema 5.20

¿Qué estereoquímica resultaría de la reacción de ácido (±)-láctico con (*S*)-1-feniletilamina y cuál es la relación entre ellos?

5.9 Repaso de isomería

Como notó en varias ocasiones previas, los isómeros son compuestos que tienen la misma fórmula química pero estructuras diferentes, y en algunos capítulos anteriores hemos visto varios tipos de isómeros; es una buena idea a esta altura ver cómo se relacionan entre sí **(figura 5.14)**.

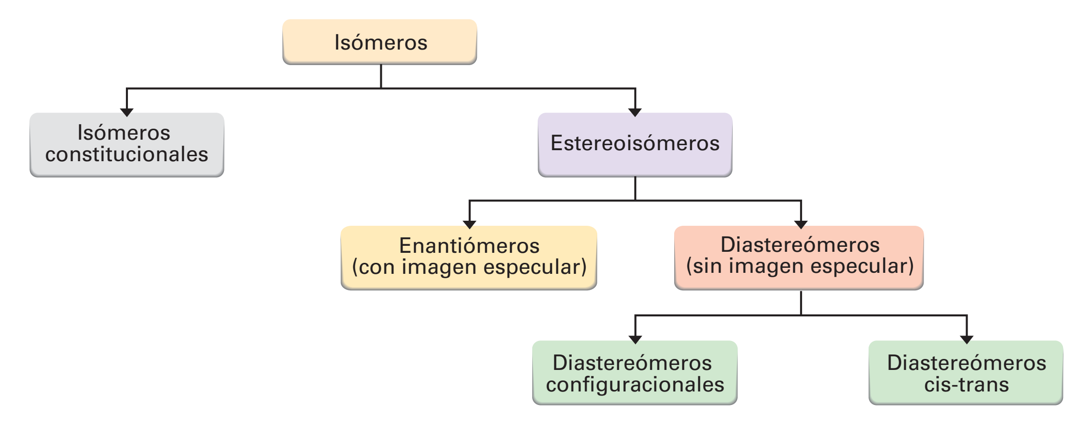


Figura 5.14 Un resumen de los diferentes tipos de isómeros.

Existen dos tipos fundamentales de isómeros, los cuales ya hemos visto: isómeros constitucionales y estereoisómeros.

> **Isómeros constitucionales** **(Sección 3.2)** son compuestos cuyos átomos se conectan de manera diferente. Entre los tipos de isómeros constitucionales que hemos visto están los isómeros estructurales, funcionales y posicionales.

Estructuras de carbono diferentes	$CH_3CH(CH_3)CH_3$ **2-Metilpropano**	y	$CH_3CH_2CH_2CH_3$ **Butano**
Grupos funcionales diferentes	CH_3CH_2OH **Alcohol etílico**	y	CH_3OCH_3 **Éter dimetílico**
Posición diferente de grupos funcionales	$CH_3CH(NH_2)CH_3$ **Isopropilamina**	y	$CH_3CH_2CH_2NH_2$ **Propilamina**

Los estereoisómeros **(Sección 4.2)** son compuestos cuyos átomos se conectan en el mismo orden pero con geometría espacial diferente. Entre los tipos de estereoisómero que hemos visto están los enantiómeros, diastereómeros e isómeros cis-trans de los cicloalcanos); de hecho, los isómeros cis-trans son sólo otro tipo de diastereómeros debido a que son estereoisómeros sin imagen especular.

Enantiómeros
(estereoisómeros no superponibles con su imagen especular)

(*R*)-Ácido láctico **(*S*)-Ácido láctico**

Diastereómeros
(estereoisómeros no superponibles sin imagen especular)

Diastereómeros configuracionales

2*R*,3*R*-2-Amino-3-ácido hidroxibutanoico **2*R*,3*S*-2-Amino-3-ácido hidroxibutanoico**

Diastereómeros cis-trans
(sustituyentes en el mismo lado o en lados opuestos del enlace doble o del anillo)

***trans*-1,3-Dimetil-ciclopentano** and ***cis*-1,3-Dimetil-ciclopentano**

Problema 5.21
¿Qué tipos de isómeros son los siguientes pares?
(a) (*S*)-5-cloro-2-hexeno y clorociclohexano
(b) (2*R*,3*R*)-dibromopentano y (2*S*,3*R*)-dibromopentano

5.10 Quiralidad en el nitrógeno, fósforo y azufre

Aunque la causa más común de la quiralidad es la presencia de cuatro sustituyentes diferentes unidos a un átomo tetraédrico, el átomo no tiene que ser necesariamente de carbono. También se encuentran comúnmente en moléculas orgánicas nitrógeno, fósforo y azufre, y todos pueden ser centros quirales. Por ejemplo, sabemos que el nitrógeno trivalente es tetraédrico, con su par de electrones no enlazado que actúa como el cuarto "sustituyente" **(sección 1.10)**. ¿Es quiral el nitrógeno trivalente? ¿Existe un compuesto como la etilmetilamina como un par de enantiómeros?

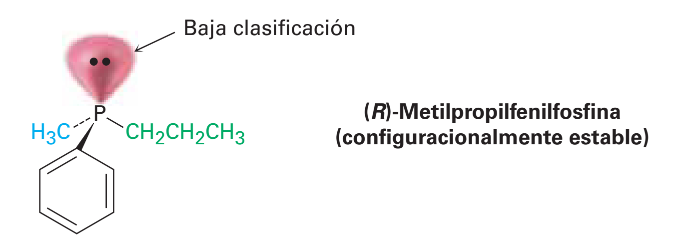
La respuesta es sí y no. Sí en teoría, pero no en la práctica. Los compuestos con nitrógeno trivalente experimentan una rápida inversión en forma de sombrilla que

interconvierte enantiómeros, por tanto no podemos aislar enantiómeros individuales, excepto en casos especiales.

Espejo

Rápido

Una situación similar ocurre en los compuestos con fósforo trivalente, o *fosfinas*. No obstante, resulta que la inversión en el fósforo es sustancialmente más lenta que la inversión en el nitrógeno, por lo que *pueden* aislarse fosfinas quirales estables; por ejemplo, (*R*)- y (*S*)-metilpropilfenilfosfina son configuracionalmente estables por varias horas a 100 °C. En la **sección 26.7** veremos la importancia de la quiralidad de la fosfina en relación con la síntesis de aminoácidos quirales.



(*R*)-Metilpropilfenilfosfina (configuracionalmente estable)

Los compuestos con azufre divalente son aquirales, pero los compuestos con azufre trivalente, llamados *sales de sulfonio* (R_3S^+) pueden ser quirales. Al igual que las fosfinas, las sales de sulfonio experimentan una inversión relativamente lenta, por lo que las sales de sulfonio quirales son configuracionalmente estables y pueden aislarse. El mejor ejemplo conocido es la coenzima *S*-adenosilmetionina, el llamado donador biológico de metilo, el cual está involucrado en varias rutas metabólicas como una fuente de grupos CH_3. (La "*S*" en el nombre *S*-adenosilmetionina representa el *azufre* y significa que el grupo adenosil está unido a un átomo de azufre de la metionina.) La molécula tiene estereoquímica *S* en el azufre y es configuracionalmente estable por varios días a temperatura ambiente. También se conoce su enantiómero *R* pero no es biológicamente activo.

(*S*)-*S*-Adenosilmetionina

Metionina

Adenosina

5.11 Proquiralidad

El concepto de *proquiralidad* está relacionado estrechamente con el concepto de quiralidad y es particularmente importante en la química biológica. Se dice que una molécula es **proquiral** si puede convertirse de aquiral en quiral en una sola etapa química; por ejemplo, una cetona asimétrica como la 2-butanona es proquiral porque puede convertirse en el alcohol quiral 2-butanol a través de la adición de hidrógeno, como veremos en la **sección 17.4**.

2-Butanona
(proquiral)

2-Butanol
(quiral)

El enantiómero del 2-butanol que se produce depende de cuál cara del grupo carbonilo plano experimente la reacción. Para distinguir entre las posibilidades, utilizamos los descriptores estereoquímicos *Re* y *Si*. Asigne prioridades a los tres grupos unidos al carbono trigonal con hibridación sp^2, e imagine flechas curvas desde el sustituyente con la prioridad más alta al segundo más alto y al tercero en prioridad. Se designa ***Re*** (similar a *R*), la cara en la cual la flecha se curva en el sentido de las manecillas del reloj y se designa ***Si*** (similar a *S*), a la cara en la cual la flecha se curva en sentido contrario al de las manecillas del reloj. En este ejemplo particular, la adición de hidrógeno a la cara *Re* da (*S*)-butan-2-ol y la adición a la cara *Si* da (*R*)-butan-2-ol.

Cara *Re* (en el sentido de las manecillas del reloj)

Cara *Si* (en sentido contrario al de las manecillas del reloj)

(*S*)-2-Butanol

o

(*R*)-2-Butanol

Además de los compuestos con carbonos planos con hibridación sp^2, también pueden ser proquirales los compuestos con átomos tetraédricos con hibridación sp^3. Se dice que un átomo con hibridación sp^3 es un **centro proquiral** si se convierte en un centro quiral al cambiar uno de sus grupos unidos. Por ejemplo, el átomo de carbono del $-CH_2OH$ del etanol es un centro proquiral porque al cambiar de uno de sus átomos $-H$ unidos se convierte en un centro quiral.

Centro proquiral

Centro quiral

Etanol

Para distinguir entre dos átomos idénticos (o grupos de átomos) en un centro proquiral, podemos imaginar un cambio que eleva el rango o prioridad de un átomo sobre otro, sin afectar su rango con respecto a otros grupos unidos. Por ejemplo, en el carbono del etanol $-CH_2OH$, imaginemos que reemplazamos uno de los átomos ^1H (protio) por ^2H (deuterio). El átomo ^2H recién introducido es más alto en prioridad que el átomo ^1H restante pero se mantienen con una prioridad menor que los otros grupos unidos al carbono. De los dos átomos idénticos en el compuesto original, se dice que el átomo cuyo reemplazo conduce a un centro quiral *R* es ***pro-R*** y que el átomo cuyo reemplazo conduce a un centro quiral *S* es ***pro-S***.

Un gran número de reacciones biológicas involucran compuestos proquirales, por ejemplo, una de las etapas en el ciclo del ácido cítrico por medio del cual se metabolizan los alimentos es la adición de H_2O al fumarato para dar malato. La adición de $-OH$ ocurre en la cara *Si* de un carbono del fumarato y da como producto (*S*)-malato.

Como otro ejemplo, los estudios con sustratos marcados con deuterio han demostrado que la reacción de etanol con la coenzima nicotinamida adenina dinucleótido NAD^+ catalizada por la levadura de alcohol deshidrogenasa, ocurre con la eliminación exclusiva del hidrógeno *pro-R* del etanol y con la adición únicamente a la cara *Re* del NAD^+.

Determinar la estereoquímica de la reacción en centros proquirales es un método poderoso para estudiar mecanismos detallados en las reacciones bioquímicas. Como otro ejemplo, se ha demostrado que la conversión de citrato en (*cis*)-aconitato en el

ciclo del ácido cítrico ocurre con la pérdida de un hidrógeno *pro-R,* lo que implica que los grupos OH y H se eliminan de lados opuestos de la molécula.

$^{-}O_2C$ HO CO_2^- CO_2^- = $^{-}O_2C$ OH CO_2^- H CO_2^- H — H_2O ⟶ $^{-}O_2C$ CO_2^- CO_2^- H

pro-S → H H ← *pro-R*

Citrato **cis-Aconitato**

Tenga en cuenta que al momento de representar compuestos como treonina, colestanol y coprostanol, que tienen más de un centro quiral, las cuñas y los guiones en una estructura sólo se utilizan para implicar estereoquímica *relativa* dentro de la molécula en lugar de estereoquímica absoluta, a menos que se indique lo contrario.

Problema 5.22

Identifique en las siguientes moléculas como *pro-R* o *pro-S* los hidrógenos indicados:

(a) H H CHO HO HO H

(S)-Gliceraldehído

(b) H H CO_2^- $H_3\overset{+}{N}$ H

Fenilalanina

Problema 5.23

Identifique en las siguientes moléculas como *Re* o *Si* las caras de los átomos de carbono indicadas.

(a) O H_3C—C—CH_2OH

Hidroxiacetona

(b) H—C—CH_2OH H_3C—C—H

Alcohol crotílico

Problema 5.24

El ácido láctico que se acumula en los músculos cansados resulta de la reacción del piruvato. Si la reacción ocurre con la adición de hidrógeno a la cara *Re* del piruvato, ¿cuál es la estereoquímica del producto?

O ‖ H_3C—C—CO_2^- ⟶ OH | $CH_3CHCO_2^-$

Piruvato **Lactato**

Problema 5.25

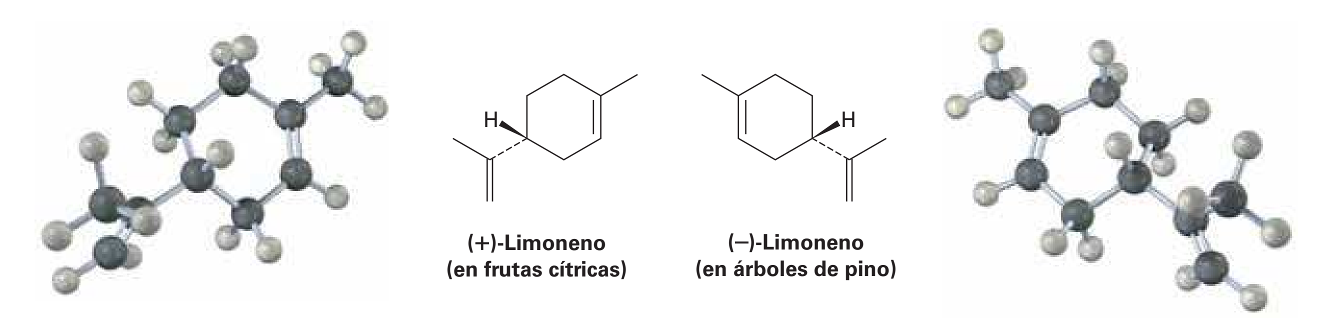
La adición de agua catalizada por aconitasa al *cis*-aconitato en el ciclo del ácido cítrico ocurre con la siguiente estereoquímica. ¿La adición del grupo OH ocurre en la cara *Re* o *Si* del sustrato? ¿Qué hay acerca de la adición de H? ¿Los grupos H y OH se añaden desde el mismo lado del enlace doble o desde los lados opuestos?

^-O_2C, CO_2^-, CO_2^-, H — H_2O / Aconitasa → ^-O_2C, H, CO_2^-, CO_2^-, H, OH (1, 2, 3, 4, 5)

***cis*-Aconitato** **(2*R*,3*S*)-Isocitrato**

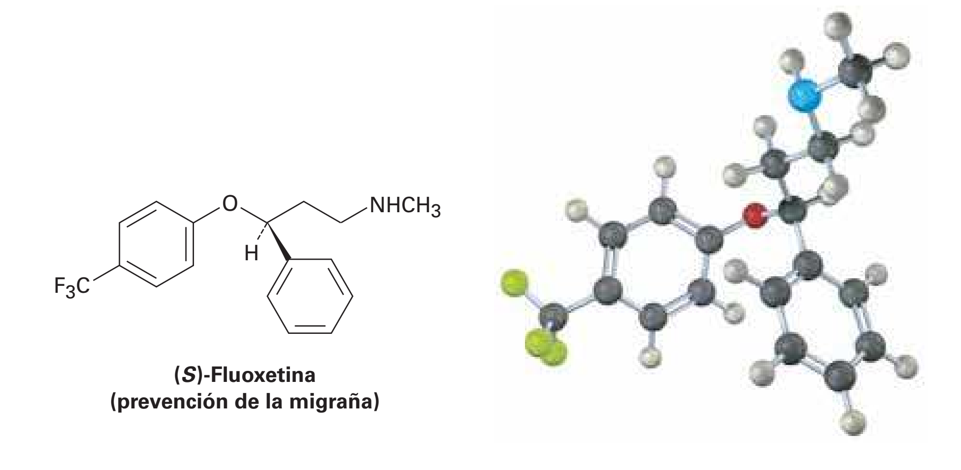
5.12 Quiralidad en la naturaleza y ambientes quirales

Aunque los distintos enantiómeros de una molécula quiral tienen las mismas propiedades físicas, por lo general tienen propiedades biológicas diferentes; por ejemplo, el enantiómero (+) del limoneno tiene el aroma de las naranjas y los limones, pero el enantiómero (−) tiene el olor de los árboles de pino.



(+)-Limoneno (en frutas cítricas) **(−)-Limoneno (en árboles de pino)**

En varios fármacos como la fluoxetina, un medicamento prescrito en gran medida y vendido bajo el nombre comercial de Prozac, se encuentran ejemplos más significativos de cómo un cambio en la quiralidad puede afectar las propiedades biológicas de una molécula. La fluoxetina racémica es un antidepresivo extraordinariamente efectivo pero no tiene actividad contra la migraña. Sin embargo, el enantiómero *S* puro trabaja notablemente bien en la prevención de la migraña. La sección *Una mirada más profunda* al final de este capítulo da otros ejemplos de cómo la quiralidad afecta las propiedades biológicas.



(*S*)-Fluoxetina (prevención de la migraña)

¿Por qué los distintos enantiómeros tienen propiedades biológicas diferentes? Para tener un efecto biológico, una sustancia comúnmente debe ajustarse en un receptor apropiado que tiene una forma exactamente complementaria. Pero debido a que los receptores biológicos son quirales, sólo puede ajustarse un enantiómero de un sustrato quiral, al igual que sólo una mano derecha puede acomodarse en un guante derecho. El enantiómero de la imagen especular estará desajustado, como una mano izquierda en un guante para la mano derecha. En la **figura 5.15** se muestra una representación de la interacción entre una molécula quiral y un receptor biológico quiral: un enantiómero ajusta perfectamente con el receptor pero el otro no.

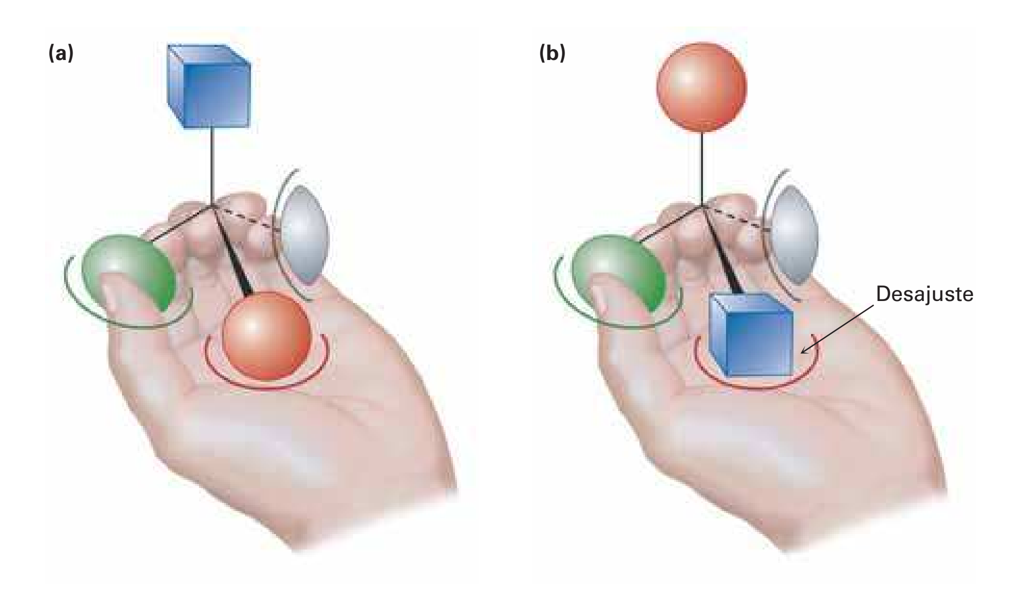


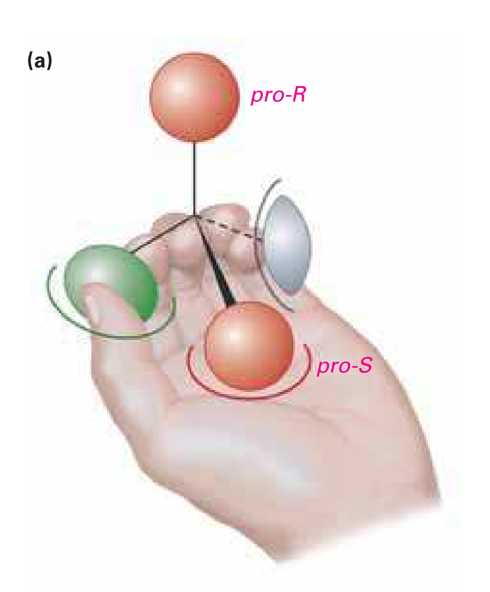
Figura 5.15 Imagine que una mano izquierda interactúa con un objeto quiral, parecido a como un receptor biológico interactúa con una molécula quiral. **(a)** Un enantiómero ajusta perfectamente con la mano: **verde en el pulgar**, **rojo en la palma** y **gris en el meñique**, con el **sustituyente azul al descubierto**. **(b)** Sin embargo, el otro enantiómero no puede ajustarse a la mano. Cuando interactúa apropiadamente el verde en el pulgar y el gris en el meñique, la palma sostiene un sustituyente azul en lugar de un rojo, con el **sustituyente rojo al descubierto**.

El ajuste de “mano en el guante” de un sustrato quiral en un receptor quiral es relativamente directo, pero es menos obvio cómo un sustrato proquiral puede experimentar una reacción selectiva. Considere la reacción del etanol con NAD^+ catalizada por levadura de alcohol dehidrogenasa. Como vimos en la **sección 5.11**, la reacción ocurre con la eliminación exclusiva del hidrógeno *pro-R* del etanol y con la adición únicamente de la cara *Re* del carbono del NAD^+.

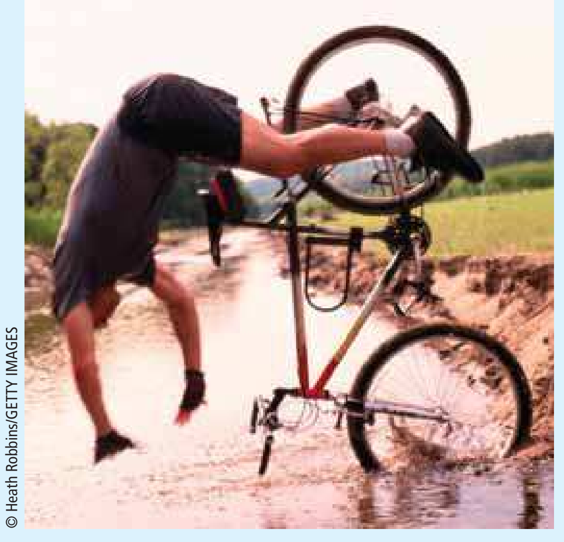
Podemos comprender este resultado imaginando que la enzima receptora quiral tiene otra vez tres sitios de unión, como era previamente el caso en la figura 5.15. Sin embargo, cuando los sustituyentes verde y gris de un sustrato quiral se sostienen adecuadamente, también se sostiene solamente uno de los dos sustituyentes rojos —digamos, el *pro-S*— mientras se expone para la reacción el otro sustituyente, *pro-R*.

Describimos la situación diciendo que el receptor provee un **ambiente quiral** para el sustrato. En ausencia de un ambiente quiral, los dos sustituyentes rojos son idénticos químicamente, pero en la presencia de un ambiente quiral, son distintos químicamente **(figura 5.16a)**. La situación es similar a la que sucede cuando levanta una taza de café; por sí misma, la taza tiene un plano de simetría y es aquiral; sin embargo, cuando levanta la taza, su mano provee un ambiente quiral, por lo que un lado se vuelve mucho más accesible y más fácil para beber que el otro **(figura 5.16b)**.

Figura 5.16 **(a)** Cuando se sostiene una molécula proquiral en un ambiente quiral, son distinguibles los **dos sustituyentes que asemejan ser idénticos**. **(b)** De manera similar, cuando se sostiene una taza de café aquiral en el ambiente quiral de su mano, es mucho más sencillo beber de un lado que del otro, debido a que ahora son distinguibles los dos lados de la taza.



Fármacos quirales | UNA MIRADA MÁS PROFUNDA



El enantiómero *S* del ibuprofeno alivia de manera mucho más efectiva las molestias y los dolores de las lesiones atléticas que el enantiómero *R*.

Los cientos de agentes farmacéuticos distintos aprobados por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos provienen de diversas fuentes. Muchos fármacos se aíslan directamente de las plantas o bacterias, y otros se generan por la modificación química de compuestos que se encuentran en la naturaleza, pero un 33% estimado se produce por completo en el laboratorio y no tiene relativos en la naturaleza.

Usualmente son quirales aquellos fármacos que provienen de fuentes naturales, ya sea directamente o después de una modificación química, y por lo general se encuentran únicamente como un solo enantiómero en lugar de una mezcla racémica. Por ejemplo, la penicilina V, un antibiótico aislado del moho *Penicillium*, tiene la configuración 2*S*,5*R*,6*R*; su enantiómero, el cual no se encuentra de manera natural pero puede producirse en el laboratorio, no tiene actividad antibiótica.

Penicilina V (configuración 2*S*,5*R*,6*R*)

Al contrario de los fármacos de fuentes naturales, aquellos fármacos que se producen completamente en el laboratorio son aquirales, y si son quirales se producen con frecuencia y se venden como mezclas racémicas; por ejemplo, el ibuprofeno tiene un centro quiral y se vende comercialmente como una mezcla racémica de *R* y *S* en una proporción de 50:50 con nombres como Advil,

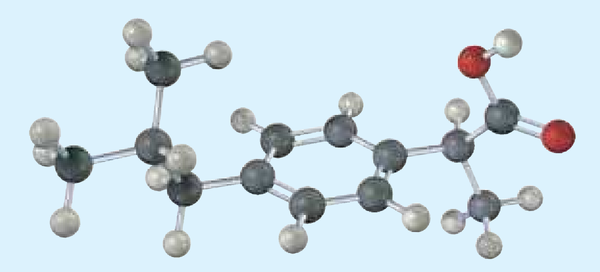
(continúa)

(continuación)

Nuprin y Motrin. Sin embargo resulta que sólo el enantiómero *S* es activo como analgésico y como agente antiinflamatorio. El enantiómero *R* del ibuprofeno es inactivo, aunque se convierte lentamente en la forma activa *S* en el organismo.

H CO_2H C CH_3

(*S*)-Ibuprofeno
(un agente analgésico activo)



La síntesis y la administración de un enantiómero que no sirve para el propósito pretendido no es sólo un desperdicio químico, se conocen ahora varios ejemplos donde la presencia del enantiómero “incorrecto” en una mezcla racémica afecta la habilidad del organismo para utilizar el enantiómero “correcto” o tiene un efecto farmacológico involuntario. Por ejemplo, la presencia del (*R*)-ibuprofeno en la mezcla racémica disminuye sustancialmente, de 12 a 38 minutos, la rapidez con la que hace efecto en el organismo el enantiómero *S*.

Para resolver este problema, las compañías farmacéuticas intentan diseñar métodos de *síntesis enantioselectiva*, los cuales les permiten preparar únicamente un solo enantiómero en lugar de una mezcla racémica. Ya se han desarrollado métodos viables para la preparación del (*S*)-ibuprofeno, el cual se comercializa ahora en Europa. En la sección *Una mirada más profunda* del capítulo 19 veremos con más detalle la síntesis enantioselectiva.

Resumen

En este capítulo, hemos visto algunas de las causas y consecuencias de la lateralidad de la biología molecular en un tema de particular importancia en la comprensión de la química biológica. El tema puede ser un poco complejo pero es tan importante que vale la pena dedicarle el tiempo necesario para familiarizarse con él.

Se dice que es **quiral** un objeto o una molécula que no es superponible sobre su imagen especular, lo que significa “quiralidad”. Una molécula quiral es la que no contiene un plano de simetría que corta a través de ésta haciendo que una mitad sea la imagen especular de la otra mitad. La causa más común de la quiralidad en las moléculas orgánicas es la presencia de un átomo de carbono tetraédrico con hibridación sp^3 unido a cuatro grupos diferentes, llamado **centro quiral**. Los compuestos quirales pueden existir como un par de estereoisómeros con imagen especular y que no se pueden superponer llamados **enantiómeros**, los cuales son idénticos en todas sus propiedades físicas con excepción de su **actividad óptica** o la dirección en la cual rotan la luz polarizada en un plano.

La **configuración** estereoquímica de un átomo de carbono puede especificarse como ***R***(*rectus*) o ***S***(*sinister*) utilizando las reglas de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog. Primero

Términos clave

ambiente quiral, 171
aquiral, 144
cara *Re*, 167
cara *Si*, 167
centro proquiral, 167
centro quiral, 145
compuesto meso, 159
configuración, 150
configuración absoluta, 154
configuración *pro-R*, 168
configuración *pro-S*, 168
configuración *R*, 152
configuración S, 152
dextrógiro, 148

Términos clave (continuación)

asigne prioridades a los cuatro sustituyentes en el átomo de carbono quiral y después oriente la molécula de tal manera que el grupo con la prioridad más baja apunte directamente hacia atrás. Si una flecha curva dibujada en la dirección de la prioridad decreciente ($1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$) para los tres grupos restantes va en el sentido de las manecillas del reloj, el centro quiral tiene la configuración *R*. Si la dirección va en el sentido contrario a las manecillas del reloj, el centro quiral tiene la configuración *S*.

Algunas moléculas tienen más de un centro quiral. Los enantiómeros tienen configuración opuesta en todos los centros quirales, mientras que los **diastereómeros** tienen la misma configuración en por lo menos un centro pero configuraciones opuestas en los demás. Los **epímeros** tienen la misma configuración en por lo menos un centro pero configuraciones opuestas en los demás. Los **epímeros** son diastereómeros que difieren en configuración en sólo un centro quiral. Un compuesto con *n* centros quirales puede tener un máximo de 2^n estereoisómeros.

Los **compuestos meso** contienen centros quirales pero son totalmente aquirales debido a que tienen un plano de simetría. Las **mezclas racémicas**, o *racematos*, son mezclas 50:50 de enantiómeros (+) y (−). Las mezclas racémicas y los diastereómeros individuales difieren en sus propiedades físicas, como la solubilidad, el punto de fusión y el punto de ebullición.

Una molécula es **proquiral** si puede convertirse de aquiral a quiral en una sola etapa química. Un átomo proquiral con hibridación sp^2 tiene dos caras, descritas como ***Re*** o ***Si***. Un átomo proquiral con hibridación sp^3 es un **centro proquiral** si, al cambiar uno de sus átomos unidos, resulta un centro quiral. El átomo cuyo reemplazo conduce a un centro quiral *R* es ***pro-R***, y el átomo cuyo reemplazo conduce a un centro quiral *S* es ***pro-S***.

Ejercicios

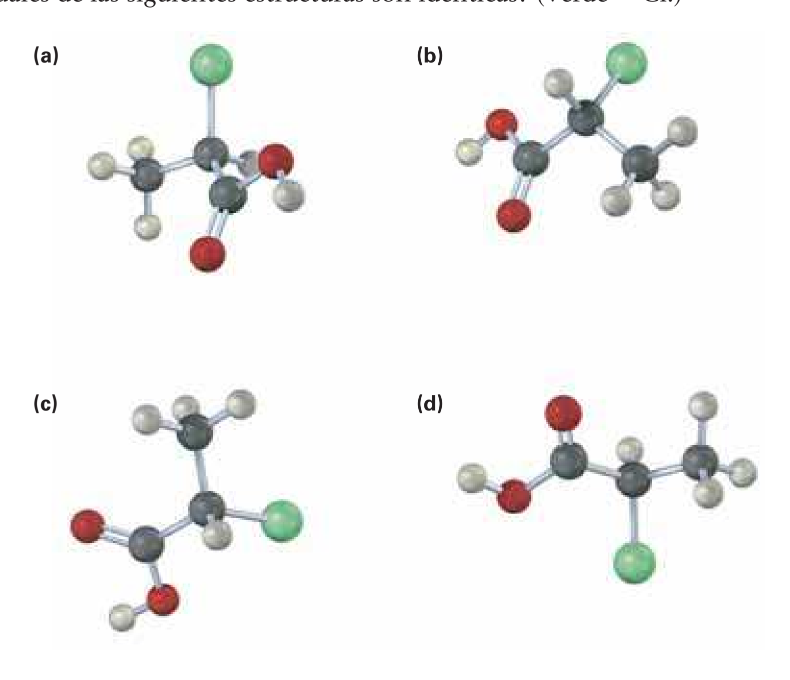
OWL Versiones interactivas de estos problemas están disponibles en OWL para Química orgánica.

▲ denota problemas relacionados con las Ideas clave en este capítulo.

Visualización de la química

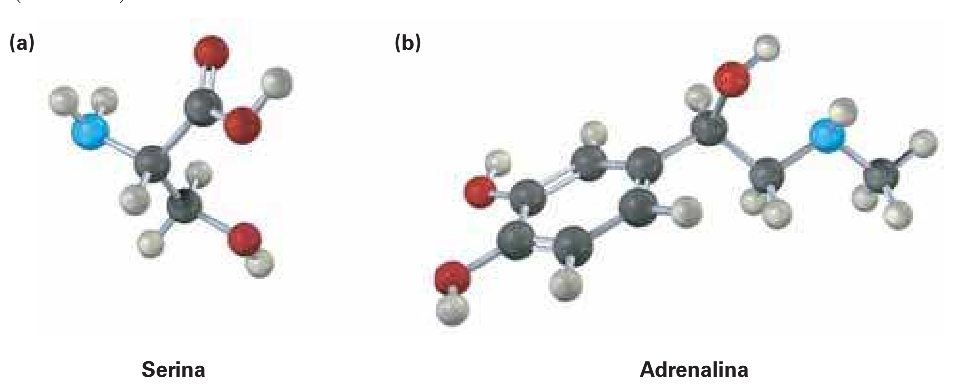
(Los problemas 5.1 a 5.25 aparecen dentro del capítulo.)

5.26 ¿Cuáles de las siguientes estructuras son idénticas? (Verde = Cl.)



▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

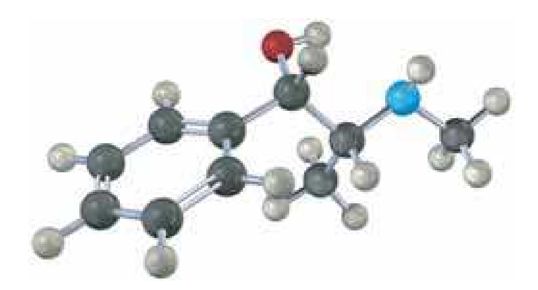
5.27 ▲ En las siguientes moléculas asigne la configuración *R* o *S* a los centros quirales (azul = N):



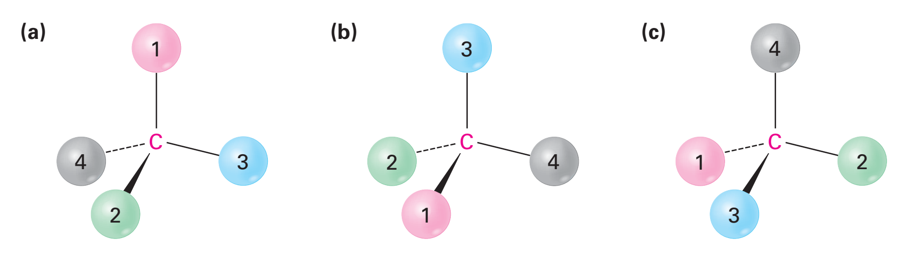
Serina **Adrenalina**

5.28 ¿Cuáles, si es que hay alguna, de las siguientes estructuras representan compuestos meso? (Azul = N; verde = Cl.)

5.29 ▲ Asigne la configuración *R* o *S* a cada centro quiral en la pseudoefedrina, un descongestionante que se vende sin receta médica y que se encuentra en fármacos para aliviar algunas molestias del resfriado (azul = N).



5.30 Oriente cada uno de los siguientes dibujos para que el grupo de menor rango esté hacia la parte posterior y luego asigne la configuración *R* o *S*:



▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

Problemas adicionales

Quiralidad y actividad óptica

5.31 ¿Cuáles de los siguientes objetos son quirales?
(a) Un balón de basquetbol **(b)** Un tenedor **(c)** Un vaso de vino
(d) Un palo de golf **(e)** Una escalera de caracol **(f)** Un copo de nieve

5.32 ▲ ¿Cuáles de los siguientes compuestos son quirales? Dibújelos y marque los centros quirales.
(a) 2,4-Dimetilheptano **(b)** 5-Etil-3,3-dimetilheptano
(c) *cis*-1,4-Diclorociclohexano

5.33 ▲ Dibuje las moléculas quirales que coincidan con las siguientes descripciones:
(a) Un cloroalcano, $C_5H_{11}Cl$
(b) Un alcohol, $C_6H_{14}O$
(c) Un alqueno, C_6H_{12}
(d) Un alcano, C_8H_{18}

5.34 ▲ Ocho alcoholes tienen la fórmula $C_5H_{12}O$. Dibújelos. ¿Cuáles son quirales?

5.35 Dibuje compuestos que coincidan con las siguientes descripciones:
(a) Un alcohol quiral con cuatro carbonos
(b) Un ácido carboxílico quiral con la fórmula $C_5H_{10}O_2$
(c) Un compuesto con dos centros quirales
(d) Un aldehído quiral con la fórmula C_3H_5BrO

5.36 La eritronolida B es el precursor biológico de la eritromicina, un antibiótico de amplio espectro. ¿Cuántos centros quirales tiene la eritronolida B? Identifíquelos.

Eritronolida B

Asignación de configuración a centros quirales

5.37 ¿Cuáles de los siguientes pares de estructuras representan al mismo enantiómero y cuáles a enantiómeros diferentes?

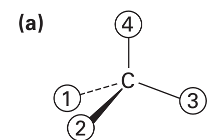
▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

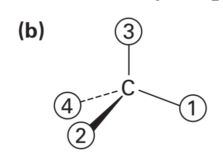
5.38 ¿Cuál es la relación entre las rotaciones específicas del (2*R*,3*R*)-dicloropentano y del (2*S*,3*S*)-dicloropentano? ¿Y entre el (2*R*,3*S*)-dicloropentano y el (2*R*,3*R*)-dicloropentano?

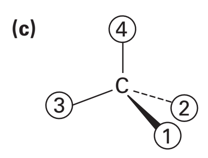
5.39 ¿Cuál es la configuración estereoquímica del enantiómero del (2*S*,4*R*)-2-4-octanodiol? (Un diol es un compuesto con dos grupos −OH.)

5.40 ¿Cuáles son las configuraciones estereoquímicas de los dos diastereómeros del (2*S*,4*R*)-2-4-octanodiol? Un diol es un compuesto con dos grupos −OH.)

5.41 Oriente cada una de las siguientes representaciones de tal manera que el grupo con la prioridad más baja esté hacia atrás y después asigne configuración *R* o *S*:

(a)


(b)


(c)


5.42 Asigne las prioridades de Cahn-Ingold-Prelog a los siguientes conjuntos de sustituyentes:

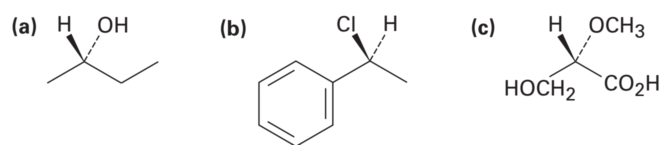
(a) $-CH{=}CH_2$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_3$

(b) $-C{\equiv}CH$, $-CH{=}CH_2$, $-C(CH_3)_3$, (fenilo)

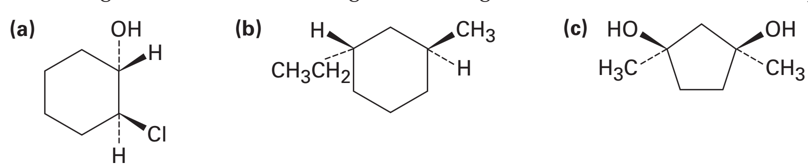
(c) $-CO_2CH_3$, $-COCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_3$

(d) $-C{\equiv}N$, $-CH_2Br$, $-CH_2CH_2Br$, $-Br$

5.43 En las siguientes moléculas asigne la configuración *R* o *S* a los centros quirales:



5.44 En las siguientes moléculas asigne la configuración *R* o *S* a cada centro quiral:



▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

5.45 En las siguientes moléculas biológicas asigne la configuración *R* o *S* a cada centro quiral:

(a)

Biotina

(b)

Prostaglandina E_1

5.46 Dibuje las representaciones tetraédricas de las siguientes moléculas:

(a) (*S*)-2-clorobutano

(b) (*R*)-cloro-1-penteno [$H_2C{=}CHCH(Cl)CH_2CH_3$]

5.47 Asigne la configuración *R* o *S* a cada centro quiral en las siguientes moléculas:

(a)

(b)

5.48 Asigne la configuración *R* o *S* a los centros quirales en el ácido ascórbico (vitamina C).

Ácido ascórbico

5.49 Asigne la estereoquímica *R* o *S* a los centros quirales en las siguientes proyecciones de Newman:

(a)

(b)

5.50 La xilosa es un azúcar común que se encuentra en varios tipos de madera, incluyendo arce y cereza. Debido a que es mucho menos propensa a causar caries que la sacarosa, la xilosa se ha utilizado en caramelos y goma de mascar. Asigne la configuración *R* o *S* a los centros quirales de la xilosa.

(+)-Xilosa

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

Compuestos meso

5.51 Dibuje ejemplos de los siguientes:

(a) Un compuesto meso con la fórmula C_8H_{18}

(b) Un compuesto meso con la fórmula C_9H_{20}

(c) Un compuesto con dos centros quirales, uno *R* y el otro *S*.

5.52 Dibuje la forma meso de cada una de las siguientes moléculas e indique el plano de simetría en cada una:

(a) OH OH
$CH_3CHCH_2CH_2CHCH_3$

(b) CH_3 CH_3

(c) H_3C H_3C OH

5.53 Dibuje la estructura de un compuesto meso que tiene cinco átomos de carbono y tres centros quirales.

5.54 La ribosa, una parte esencial del ácido ribonucleico (ARN), tiene la siguiente estructura:

H H H OH
HO CHO
HO H HO H
Ribosa

(a) ¿Cuántos centros quirales tiene la ribosa? Identifíquelos

(b) ¿Cuántos estereoisómeros existen de la ribosa?

(c) Dibuje la estructura del enantiómero de la ribosa.

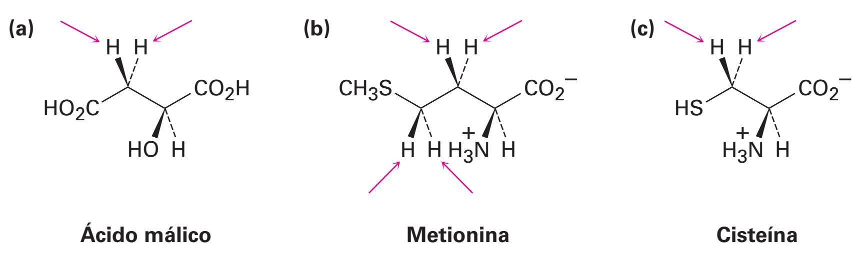
(d) Dibuje la estructura de un diastereómero de la ribosa.

5.55 En una reacción de gas hidrógeno con un catalizador de platino, la ribosa (problema 5.54) se convierte en ribitol. ¿El ribitol es ópticamente activo o inactivo? Explique.

H H H OH
HO CH_2OH
HO H HO H
Ribitol

Proquiralidad

5.56 Identifique como *pro-R* o *pro-S* los hidrógenos indicados en las siguientes moléculas:



▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

5.57 Identifique como *Re* o *Si* las caras indicadas en las siguientes moléculas:

(a) $H_3C-C(=O)-CO_2^-$

Piruvato

(b) $^-O_2C-CH=CH-CH_3$

Crotonato

5.58 Una de las etapas en el metabolismo de las grasas es la hidratación de crotonato para producir 3-hidroxibutrato. La reacción ocurre por adición de −OH a la cara *Si* en el C3, seguida por la protonación en el C2, también desde la cara *Si*. Dibuje el producto de la reacción, mostrando la estereoquímica de cada etapa.

$H_3C-CH=CH-CO_2^-$ (3, 2) ⟶ $CH_3CH(OH)CH_2CO_2^-$

Crotonato **3-Hidroxibutirato**

5.59 La deshidratación del citrato para producir *cis*-aconitato, una etapa en el ciclo del ácido cítrico, involucra el "grupo" *pro-R* del citrato en lugar del grupo *pro-S*. ¿Cuál de los siguientes productos se forma?

Citrato (HO, CO_2^-, ^-O_2C, CO_2^-) ⟶ ^-O_2C, CO_2^-, CO_2^- or ^-O_2C, CO_2^-, CO_2^-

Citrato ***cis*-Aconitato**

5.60 La primera etapa en el metabolismo del glicerol formado por la digestión de grasas es la fosforilación del grupo *pro-R* $-CH_2OH$ por la reacción con adenosín trifosfato (ATP) para dar el correspondiente fosfato de glicerol más adenosín difosfato (ADP). Muestre la estereoquímica del producto.

$HO-C(H)(CH_2OH)(CH_2OH)$ —ATP → ADP⟶ $HOCH_2CH(OH)CH_2OPO_3^{2-}$

Glicerol **Glicerol fosfato**

5.61 Una de las etapas en la biosíntesis de ácidos grasos es la deshidratacón del (*R*)-3-hidroxibutiril ACP para dar *trans*-crotonil ACP. ¿La reacción elimina del C2 al hidrógeno *pro-R* o *pro-S*?

$H_3C-CH(OH)-CH_2-C(=O)-SACP$ (4, 3, 2, 1) —H_2O⟶ $H_3C-CH=CH-C(=O)-SACP$

(*R*)-3-Hidroxibutiril ACP ***trans*-Crotonil ACP**

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

Problemas generales

5.62 Dibuje todos los estereoisómeros posibles del ácido 1,2-ciclobutanodicarboxílico e indique las interrelaciones. ¿Cuáles, si es que hay alguno, son ópticamente activos? Haga lo mismo para el ácido 1,3-ciclobutanodicarboxílico.

5.63 Dibuje las representaciones tetraédricas de los dos enantiómeros del aminoácido cisteína, $HSCH_2CH(NH_2)CO_2H$, e identifique cada uno como *R* o *S*.

5.64 La forma en estado natural del aminoácido cisteína (problema 5.63) tiene la configuración *S* en su centro quiral. En el tratamiento con un agente oxidante débil, se juntan las dos cisteínas para dar cistina, un disulfuro. Suponga que no se afecta el centro quiral por la reacción, ¿es ópticamente activa la cistina? Explique

$$2\ HSCH_2\overset{NH_2}{\overset{|}{C}}HCO_2H \longrightarrow HO_2C\overset{NH_2}{\overset{|}{C}}HCH_2S{-}SCH_2\overset{NH_2}{\overset{|}{C}}HCO_2H$$

Cisteína **Cistina**

5.65 Dibuje las representaciones tetraédricas de las siguientes moléculas:
(a) El enantiómero 2*S*,3*R* del 2,3-dibromopentano
(b) La forma meso del 3,5-heptanodiol

5.66 Asigne configuraciones *R*,*S* a los centros quirales en la cefalexina, con nombre comercial del Keflex, el antibiótico más recetado en Estados Unidos.

Cefalexina

5.67 El cloranfenicol, un antibiótico aislado en 1949 de la bacteria *Streptomyces venezuelae*, es activo contra un amplio espectro de infecciones bacterianas y es especialmente útil contra la fiebre tifoidea. Asigne configuraciones *R*,*S* a los centros quirales del cloranfenicol.

Cloranfenicol

5.68 Los *alenos* son compuestos con enlaces dobles carbono-carbono adyacentes. Varios alenos son quirales, aun cuando no contienen centros quirales; por ejemplo, la micomicina, un antibiótico de origen natural que se aísla a partir de la bacteria *Nocardia acidophilus*, es quiral y tiene una $[\alpha]_D = -130$. Explique por qué la micomicina es quiral.

$$HC{\equiv}C{-}C{\equiv}C{-}CH{=}C{=}CH{-}CH{=}CH{-}CH{=}CH{-}CH_2CO_2H$$

Micomicina

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

5.69 Ya se había realizado la resolución del ácido 4-metilciclohexilidenoacético en dos enantiómeros mucho antes de que se conociera los alenos (problema 5.68). ¿Por qué es quiral? ¿Qué similitud geométrica tiene con los alenos?

Ácido 4-Metilciclohexilidenoacético

5.70 El (*S*)-1-cloro-2-metilbutano experimenta una reacción inducida por luz con Cl_2 para producir una mezcla de productos, entre los cuales están el 1,4-dicloro-2-metilbutano y el 1,2-dicloro-2-metilbutano.

(a) Escriba la reacción mostrando la estereoquímica correcta del reactivo.

(b) Uno de los dos productos es ópticamente activo, pero el otro es ópticamente inactivo, ¿cuál es cuál?

5.71 ¿Cuántos estereoisómeros del 2,4-dibromo-3-cloropentano existen? Dibújelos e indique cuáles son ópticamente activos.

5.72 Dibuje el *cis*- y el *trans*-1,4-dimetilciclohexano en sus conformaciones de silla más estables.

(a) ¿Cuántos estereoisómeros del *cis*-1,4-dimetilciclohexano existen y cuántos del *trans*-1,4-dimetilciclohexano?

(b) ¿Es quiral alguna de las estructuras?

(c) ¿Cuáles son la relaciones estereoquímicas entre los diversos estereoisómeros del 1,4-dimetilciclohexano?

5.73 Dibuje el *cis*- y el *trans*-1,3-dimetilciclohexano en sus conformaciones de silla más estables.

(a) ¿Cuántos estereoisómeros del *cis*-1,3-dimetilciclohexano existen y cuántos del *trans*-1,3-dimetilciclohexano?

(b) ¿Es quiral alguna de las estructuras?

(c) ¿Cuáles son la relaciones estereoquímicas entre los diversos estereoisómeros del 1,3-dimetilciclohexano?

5.74 Aun cuando tiene dos centros quirales, el *cis*-1,2-dimetilciclohexano es ópticamente inactivo. Explique.

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

5.75 En el capítulo 11 veremos que los halogenuros de alquilo reaccionan con el ion hidrosulfuro (HS^-) para dar un producto cuya estereoquímica *invertida* es la de los reactivos:

$$\text{C—Br} \xrightarrow{HS^-} \text{HS—C} + Br^-$$

Un bromuro de alquilo

Dibuje la reacción del (*S*)-2-bromobutano con el ion HS^- para producir 2-butanotiol, $CH_3CH_2CH(SH)CH_3$. ¿La estereoquímica del producto es *R* o *S*?

5.76 Las cetonas reaccionan con un acetiluro de sodio (la sal de sodio del acetileno Na^{+-}:C≡CH) para dar alcoholes; por ejemplo, la reacción del acetiluro de sodio con 2-butanona produce 3-metil-1-pentín-3-ol:

$$H_3C\text{–}C(=O)\text{–}CH_2CH_3 \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. } Na^{+}\ {}^{-}\text{:C≡CH}} HC{\equiv}C\text{–}C(CH_3)(OH)\text{–}CH_2CH_3$$

2-Butanona **3-Metil-1-pentín-3-ol**

(a) ¿Es quiral el producto?
(b) Suponiendo que la reacción se lleva a cabo con la misma probabilidad desde ambas caras *Re* y *Si* del grupo carbonilo, ¿el producto es ópticamente activo?

5.77 Imagine que se realiza otra reacción similar a la del problema 5.76 entre el acetiluro de sodio y el (*R*)-2-fenilpropanal para producir 4-fenil-1-pentín-3-ol:

$$\xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. } Na^{+}\ {}^{-}\text{:C≡CH}}$$

(*R*)-2-Fenilpropanal **4-Fenil-1-pentín-3-ol**

(a) ¿Es quiral el producto?
(b) Dibuje dos productos de reacción, uno mayor y uno menor, suponiendo que la reacción se lleva a cabo preferentemente en la cara *Re* del grupo carbonilo. ¿La mezcla de productos es ópticamente activa? Explique.

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

Muchas reacciones químicas son como estas rocas equilibradas. Necesitan un poco de energía para que comiencen a moverse. © Mira / Alamy

Perspectiva de las reacciones orgánicas

OWL Ingrese a OWL para Química orgánica en **www.cengage.com/owl** para ver tutoriales y simulaciones, desarrollar habilidades para resolver problemas y una completa asignación de tareas en línea por parte de su profesor.

Al abordarla por primera vez, la química orgánica puede parecer abrumadora y no es porque sea difícil comprender cualquiera de sus partes, sino que existen muchas de ellas: literalmente millones de compuestos, docenas de grupos funcionales y un número infinito de reacciones, aunque con el estudio resulta evidente que sólo existen algunas ideas fundamentales que son la base de todas las reacciones orgánicas. Lejos de ser una colección de hechos aislados, la química orgánica es una hermosa materia lógica que está unificada por unos cuantos temas amplios; cuando se comprenden estos temas, se vuelve mucho más fácil el aprendizaje de la química orgánica y se minimiza la memorización, así que el objetivo de este libro es describir los temas y clarificar las pautas que unifican a la química orgánica.

¿Por qué este capítulo? Todas las reacciones químicas siguen las mismas "reglas", ya sea en el laboratorio o en los organismos vivos. Con frecuencia las reacciones en los organismos vivos parecen más complejas que las reacciones que se realizan en el laboratorio debido al tamaño de las biomoléculas y a la intervención de los catalizadores biológicos llamados *enzimas*, pero los principios que gobiernan a todas las reacciones son los mismos.

Para comprender la química orgánica y la química biológica, es necesario no sólo conocer *qué* sucede, sino también *por qué* y *cómo* se llevan a cabo las reacciones químicas. En este capítulo comenzaremos con una perspectiva de los tipos fundamentales de reacciones orgánicas, veremos por qué ocurren y también cómo pueden describirse. Una vez que hayamos comprendido estos antecedentes, entonces estaremos listos para comenzar el estudio de los detalles de la química orgánica.

6.1 Tipos de reacciones orgánicas

Las reacciones de la química orgánica pueden organizarse en dos maneras generales: por los *tipos* de reacciones y por *cómo* ocurren estas reacciones. Veamos primero los tipos de reacciones que se llevan a cabo; hay cuatro tipos generales de reacciones orgánicas: *adiciones, eliminaciones, sustituciones* y *rearreglos.*

* Las **reacciones de adición** tienen lugar cuando dos reactivos se adicionan uno al otro para formar un solo producto sin átomos "sobrantes". Un ejemplo que

estudiaremos pronto es la reacción de un alqueno, como el etileno, con HBr para producir un bromuro de alquilo.

Estos dos reactivos. . .

$$H_2C{=}CH_2 + H{-}Br \longrightarrow H{-}CH_2{-}CH_2{-}Br$$

. . . se adicionan para formar este producto.

Etileno (un alqueno)

Bromoetano (un halogenuro de alquilo)

* Las **reacciones de eliminación** son, de cierta forma, el opuesto de las reacciones de adición y ocurren cuando un reactivo único se separa en dos productos, a menudo con la formación de una molécula pequeña como el agua o el HBr. Un ejemplo es la reacción catalizada con ácido de un alcohol para producir agua y un alqueno.

Este único reactivo . . .

$$H{-}CH_2{-}CH_2{-}OH \xrightarrow{\text{Catalizador ácido}} H_2C{=}CH_2 + H_2O$$

. . . forma estos dos productos.

Etanol (un alcohol)

Etileno (un alqueno)

* Las **reacciones de sustitución** ocurren cuando dos reactivos intercambian partes para formar dos nuevos productos; un ejemplo es la reacción de un de un éster, tal como acetato de metilo con agua para producir un ácido carboxílico más alcohol. Reacciones similares se producen en muchos procesos biológicos, incluyendo el metabolismo de grasas en la dieta.

Estos dos reactivos...

$$H_3C{-}C({=}O){-}O{-}CH_3 + H{-}O{-}H \xrightarrow[\text{ácido}]{\text{Catalizador}} H_3C{-}C({=}O){-}O{-}H + H{-}O{-}CH_3$$

...forman estos dos productos.

Acetato de metilo (un éster)

Ácido acético (un ácido carboxílico)

Metanol (un alcohol)

* Las **reacciones de rearreglo** tienen lugar cuando un reactivo único experimenta una reorganización de enlaces y átomos para formar un producto isomérico; un ejemplo es la conversión de fosfato de dihidroxiacetona en su isómero constitucional gliceraldehído 3-fosfato, un paso en la vía glucólisis por la cual se metabolizan los carbohidratos.

Este reactivo...

$$^{2-}O_3PO{-}CH_2{-}C({=}O){-}CH_2{-}OH \longrightarrow {}^{2-}O_3PO{-}CH_2{-}CH(OH){-}CH{=}O$$

...forma este producto isomérico.

Fosfato de dihidroxiacetona

Gliceraldehído 3-fosfato

Problema 6.1

Clasifique cada una de las siguientes reacciones como adición, eliminación, sustitución o rearreglo:

(a) $CH_3Br + KOH \rightarrow CH_3OH + KBr$

(b) $CH_3CH_2Br \rightarrow H_2C{=}CH_2 + HBr$

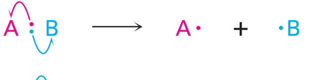
(c) $H_2C{=}CH_2 + H_2 \rightarrow CH_3CH_3$

6.2 Cómo suceden las reacciones orgánicas: mecanismos

Habiendo visto cómo tienen lugar los tipos de reacciones, ahora veamos cómo se llevan a cabo; se llama **mecanismo de reacción** a una descripción general de cómo ocurre una reacción. Un mecanismo describe con detalle lo que pasa en cada etapa de la transformación química: cuáles enlaces se rompen y en qué orden, cuáles enlaces se forman y en qué orden y cuál es la rapidez relativa (o velocidad) de las etapas. También en un mecanismo completo debe tenerse en cuenta todos los reactivos utilizados y todos los productos formados.

Todas las reacciones químicas involucran la ruptura de enlaces y la formación de éstos. Cuando dos moléculas se unen, reaccionan y forman productos, se rompen enlaces específicos en las moléculas de los reactivos y se forman enlaces específicos en las moléculas de los productos. Fundamentalmente, hay dos maneras en las que puede romperse un enlace covalente de dos electrones: un enlace puede romperse en una forma *simétrica* electrónicamente de tal manera que un electrón permanece con cada fragmento producido, o un enlace puede romperse en una forma *asimétrica* electrónicamente de tal manera que ambos electrones del enlace permanezcan en un fragmento del producto, dejando al otro fragmento con un orbital vacío. Se considera que el rompimiento simétrico es *homolítico* y que el rompimiento asimétrico es *heterolítico*.

Más adelante desarrollaremos con detalle este punto, pero debe notarse que el movimiento de *un* electrón en el proceso simétrico se indica utilizando una flecha con media punta o "anzuelo" (⌒), mientras que el movimiento de dos electrones en el proceso asimétrico se indica utilizando una flecha curva con la punta completa (⌒).



Rompimiento simétrico de un enlace (radical): un electrón de enlace permanece con cada producto.

Rompimiento asimétrico de un enlace (polar): dos electrones de enlace permanecen con un producto.

Así como existen dos formas en las que puede romperse un enlace, hay dos maneras en las que puede formarse un enlace covalente de dos electrones. Un enlace puede formarse en una manera simétrica electrónicamente si cada reactivo dona un electrón al nuevo enlace, o en una forma asimétrica si un reactivo dona ambos electrones enlazantes.

Formación simétrica de un enlace (radical): se dona un electrón enlazante por cada reactivo.

Formación asimétrica de un enlace (polar): se donan dos electrones enlazantes por un reactivo.

Se llaman **reacciones por radicales** a los procesos que involucran rompimientos y formaciones de enlaces simétricos. Un **radical**, también llamado "*radical libre*", es una especie química neutra que contiene un número impar de electrones y, por lo tanto, tiene sólo un electrón sin aparear en uno de sus orbitales. Se llaman **reacciones polares** los procesos que involucran rompimientos y formaciones de enlaces asimétricos. Las reacciones polares involucran especies que contienen un número par de electrones y por lo tanto únicamente tiene pares de electrones en sus orbitales. Los procesos polares son por mucho el tipo de reacción más común tanto en la química orgánica como en la química biológica, y una gran parte de este libro está dedicada a su descripción.

Además de las reacciones polares y por radicales, hay un tercer proceso que es menos común llamado *reacción pericíclica*. Sin embargo, en lugar de explicar ahora las reacciones pericíclicas, las veremos con más detalle en el capítulo 30.

6.3 Reacciones por radicales

Las reacciones por radicales son menos comunes que las reacciones polares; sin embargo, son importantes en algunos procesos industriales y en numerosas rutas biológicas veremos brevemente cómo es que ocurren.

Un radical es altamente reactivo debido a que contiene un átomo con un número impar de electrones (por lo regular siete) en su capa de valencia, en lugar de un octeto estable como el de un gas noble. Un radical puede adquirir un octeto en la capa de valencia de varias maneras. Por ejemplo, el radical podría abstraer un átomo y un electrón de enlace de otro reactivo, dejando un nuevo radical, el resultado neto es una reacción de sustitución por radicales.

Electrón sin aparear → Rad· + A:B ⟶ Rad:A + ·B ← Electrón sin aparear

Radical reactivo | Producto de sustitución | Radical producto

De manera alterna, se puede adicionar un radical reactivo a un enlace doble, tomando un electrón de este enlace y produciendo un nuevo radical. El resultado neto es una reacción de adición por radicales:

Electrón sin aparear → Rad· + C=C ⟶ Rad–C–C· ← Electrón sin aparear

Radical reactivo | Alqueno | Radical producto de adición

Veamos ahora la cloración del metano para producir clorometano como un ejemplo de una reacción por radicales industrialmente útil; esta reacción de sustitución es la primera etapa en la preparación de los disolventes diclorometano (CH_2Cl) y cloroformo ($CHCl_3$).

$$CH_4 + Cl{-}Cl \xrightarrow{\text{Luz}} CH_3Cl + H{-}Cl$$

Metano | Cloro | Clorometano

Al igual que la mayoría de las reacciones por radicales realizadas en el laboratorio, la cloración del metano requiere tres tipos de pasos: *iniciación, propagación* y *terminación*.

Iniciación La irradiación con luz ultravioleta inicia la reacción al romper el enlace relativamente débil Cl−Cl de un número pequeño de moléculas de Cl_2 para dar unos cuantos radicales de cloro reactivos.

$$:\ddot{Cl}:\ddot{Cl}: \xrightarrow{\text{Luz}} 2\ :\ddot{Cl}\cdot$$

Propagación Una vez que es producido, un radical de cloro reactivo colisiona con una molécula de metano en una etapa de propagación, removiendo un átomo de hidrógeno para dar HCl y un radical metilo ($\cdot CH_3$). Este radical metilo reacciona más adelante con Cl_2 en una segunda etapa de propagación para formar el clorometano más un nuevo radical de cloro, el cual se regresa al ciclo y repite la primera etapa de propagación; por lo tanto, una vez que ha iniciado la secuencia, se vuelve un ciclo autosustentable de pasos repetitivos (a) y (b), haciendo al proceso general una *reacción en cadena*.

(a) $:\ddot{Cl}\cdot + H:CH_3 \longrightarrow H:\ddot{Cl}: + \cdot CH_3$

(b) $:\ddot{Cl}:\ddot{Cl}: + \cdot CH_3 \longrightarrow :\ddot{Cl}\cdot + :\ddot{Cl}:CH_3$

Terminación Ocasionalmente, podrían colisionar y combinarse dos radicales para formar un producto estable y, cuando esto sucede, se rompe el ciclo de la reacción y se finaliza la cadena; sin embargo, tales etapas de terminación ocurren con poca frecuencia debido a que es muy pequeña la concentración de radicales en la reacción en un momento dado. Por lo tanto, es muy baja la probabilidad de que colisionen dos radicales.

$:\ddot{Cl}\cdot + \cdot\ddot{Cl}: \longrightarrow :\ddot{Cl}:\ddot{Cl}:$

$:\ddot{Cl}\cdot + \cdot CH_3 \longrightarrow :\ddot{Cl}:CH_3$

$H_3C\cdot + \cdot CH_3 \longrightarrow H_3C:CH_3$

Pasos de terminación posibles

Veamos la síntesis de las *prostaglandinas* como un ejemplo biológico de una reacción por radicales; éstas son una clase grande de moléculas que se encuentran virtualmente en todos los tejidos y fluidos corporales. Cierta cantidad de productos farmacéuticos están basados en o se obtienen a partir de las prostaglandinas, incluyendo los medicamentos que inducen el trabajo de parto durante el alumbramiento, los que reducen la presión intraocular en el glaucoma, los que controlan el asma bronquial y aquellos que ayudan en el tratamiento de los defectos cardiacos congénitos.

La biosíntesis de la prostaglandina se inicia al abstraer un átomo de hidrógeno del ácido araquidónico por un radical de oxígeno-hierro, en consecuencia se genera un nuevo radical de carbono en una reacción de sustitución. No se intimide por el tamaño de las moléculas y enfóquese únicamente en los cambios que ocurren en cada paso.

(Para ayudarle a hacer esto, se "ocultan" las partes sin cambios y sólo la parte reactiva es claramente visible.)

Radical de oxígeno

Sustitución de radicales

Ácido araquidónico

Radical de carbono

Siguiendo la abstracción inicial de un átomo de hidrógeno, el radical de carbono reacciona entonces con O_2 para dar un radical de oxígeno, el cual reacciona con un enlace C=C dentro de la misma molécula en una reacción de adición. Finalmente, varias transformaciones posteriores producen la prostaglandina H_2.

Radical de oxígeno

Adición de radicales

Radical de carbono

Prostaglandina H_2 (PGH_2)

Problema 6.2

Por lo general no es útil la cloración de alcanos por radicales debido a que con frecuencia resultan mezclas de productos cuando están presentes en el sustrato más de un tipo de enlace C—H. Dibuje y nombre todos los productos monoclorados de sustitución $C_6H_{13}Cl$ que se podrían obtener por la reacción del 2-metilpentano con Cl_2.

Problema 6.3

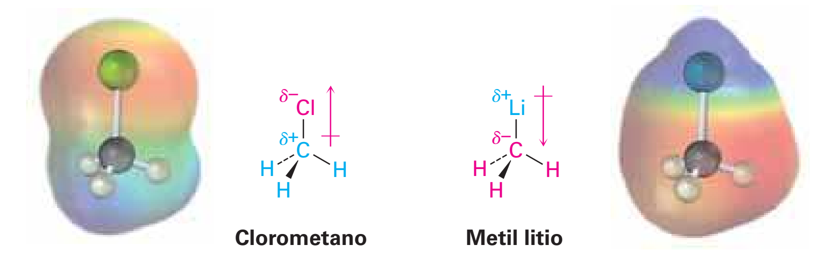
Utilizando una flecha curva de anzuelo, proponga un mecanismo para la formación del anillo de ciclopentano de la prostaglandina H_2.

6.4 Reacciones polares

Las reacciones polares tienen lugar debido a las atracciones eléctricas entre los centros polarizados positivos y negativos en los grupos funcionales presentes en las moléculas; para ver cómo se llevan a cabo estas reacciones, primero recordemos la discusión de los enlaces covalentes polares en la **sección 2.1** y veamos entonces con más profundidad los efectos de la polaridad del enlace en las moléculas orgánicas.

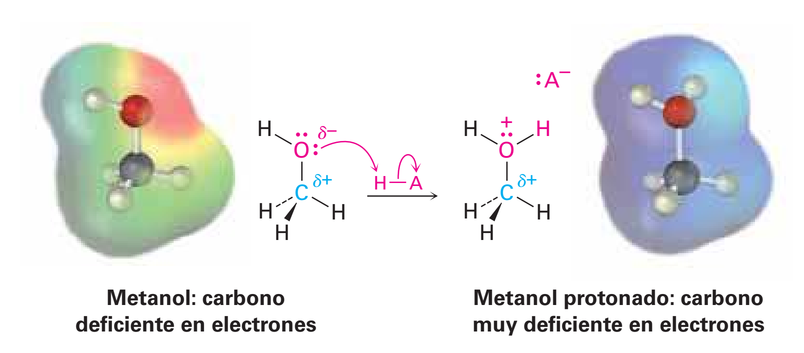
La mayor parte de los compuestos orgánicos son eléctricamente neutros, no tienen carga neta, ni positiva ni negativa; sin embargo, en la **sección 2.1** vimos que ciertos enlaces dentro de una molécula, particularmente los enlaces en los grupos funcionales, son polares. La polaridad del enlace es una consecuencia de una distribución electrónica asimétrica en un enlace y se debe a la diferencia en la electronegatividad de los átomos unidos.

Los elementos como el oxígeno, nitrógeno, flúor y cloro son más electronegativos que el carbono, por lo que un átomo de carbono unido a uno de estos átomos tiene una carga parcial positiva ($\delta+$). Por el contrario, los metales son menos electronegativos que el carbono, por lo que un carbono unido a un metal tiene una carga parcial negativa ($\delta-$). Los mapas de potencial electrostático de clorometano y del metil litio ilustran estas distribuciones de carga, mostrando que el átomo de carbono en el clorometano es pobre en electrones (azul) mientras que el carbono en el metil litio es rico en electrones (rojo).



En la tabla 6.1 se muestran los patrones de polaridad de algunos grupos funcionales comunes; el carbono siempre está polarizado positivamente excepto cuando está unido a un metal.

Esta discusión de la polaridad del enlace está muy simplificada debido a que hemos considerado únicamente los enlaces que son inherentemente polares debido a la diferencias en la electronegatividad. Los enlaces polares también pueden resultar de la interacción de grupos funcionales con ácidos o bases. Por ejemplo, tomemos un alcohol como el metanol. En el metanol neutro, el átomo de carbono es un poco pobre en electrones debido a que el oxígeno electronegativo atrae a los electrones en el enlace C−O; sin embargo, al protonar el oxígeno del metanol por un ácido, una carga totalmente positiva en el oxígeno atrae con mucha más fuerza a los electrones en el enlace C−O y hace al carbono mucho más pobre en electrones. A lo largo de este libro veremos numerosos ejemplos de reacciones que son catalizadas por ácidos debido al incremento que resulta en la polaridad del enlace en la protonación.



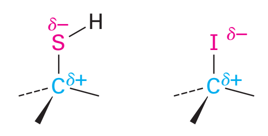
Metanol: carbono deficiente en electrones

Metanol protonado: carbono muy deficiente en electrones

Tabla 6.1 Patrones de polaridad en algunos grupos funcionales comunes

Tipo de compuesto	Estructura del grupo funcional	Tipo de compuesto	Estructura del grupo funcional
Alcohol	$\overset{\delta+}{C}-\overset{\delta-}{O}H$	Carbonilo	$\overset{\delta+}{C}=\overset{\delta-}{O}$
Alqueno	$C=C$ Simétrico, no polar	Ácido carboxílico	$-\overset{\delta+}{C}(=\overset{\delta-}{O})\overset{\delta-}{O}H$
Halogenuro de alquilo	$\overset{\delta+}{C}-\overset{\delta-}{X}$	Cloruro de ácido carboxílico	$-\overset{\delta+}{C}(=\overset{\delta-}{O})\overset{\delta-}{Cl}$
Amina	$\overset{\delta+}{C}-\overset{\delta-}{N}H_2$	Tioéster	$-\overset{\delta+}{C}(=\overset{\delta-}{O})\overset{\delta-}{S}-C$
Éter	$\overset{\delta+}{C}-\overset{\delta-}{O}-\overset{\delta+}{C}$	Aldehído	$-\overset{\delta+}{C}(=\overset{\delta-}{O})H$
Tiol	$\overset{\delta+}{C}-\overset{\delta-}{S}H$	Éster	$-\overset{\delta+}{C}(=\overset{\delta-}{O})\overset{\delta-}{O}-C$
Nitrilo	$-\overset{\delta+}{C}\equiv\overset{\delta-}{N}$	Cetona	$-\overset{\delta+}{C}(=\overset{\delta-}{O})C$
Reactivo de Grignard	$\overset{\delta-}{C}-\overset{\delta+}{Mg}Br$		
Alquil litio	$\overset{\delta-}{C}-\overset{\delta+}{Li}$		

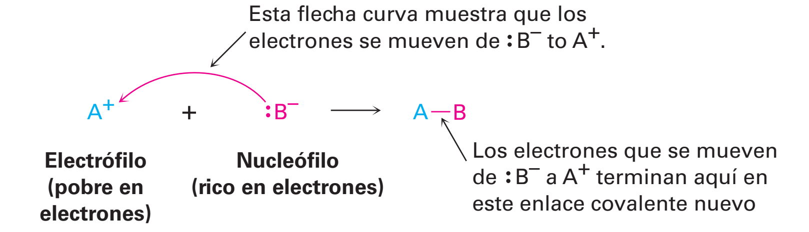
Una consideración adicional es la *polarizabilidad* (como opuesto a la polaridad) de los átomos en una molécula. A medida que el campo eléctrico alrededor de un átomo dado cambia debido a las interacciones con el disolvente u otras moléculas polares cercanas, también cambia la distribución electrónica alrededor de ese átomo. La medida de esta respuesta a una influencia eléctrica externa se llama polarizabilidad de un átomo. Los átomos más grandes con más electrones débilmente retenidos son más polarizables y los átomos más pequeños con menos electrones fuertemente retenidos son menos polarizables; por lo tanto, el azufre es más polarizable que el oxígeno y el yodo es más polarizable que el cloro. El efecto de esta polarizabilidad más alta para el azufre y el yodo es que aunque los enlaces carbono-azufre y carbono-yodo son no polares de acuerdo con los valores de electronegatividad (figura 2.2 en la página 35), de todas maneras usualmente reaccionan como si fueran polares.



¿Qué significa la polaridad del grupo funcional con respecto a la reactividad química? Debido a que las cargas distintas se atraen, la característica fundamental de todas las

reacciones orgánicas polares es que los sitios ricos en electrones reaccionan con sitios pobres en electrones. Los enlaces se forman cuando un átomo rico en electrones comparte un par de electrones con un átomo pobre en electrones, y los enlaces se rompen cuando un átomo sale con ambos electrones del enlace formado.

Como vimos en la **sección 2.11**, los químicos indican el movimiento de un par de electrones durante una reacción polar al utilizar una flecha curva con punta completa; una flecha curva muestra hacia dónde se mueven los electrones cuando los enlaces del reactivo se rompen y se forman los enlaces del producto, lo cual significa que un par de electrones se mueve *desde* el átomo (o enlace) en la cola de la flecha *hacia* el átomo en la punta de la flecha durante la reacción.



Para referirse a las especies tanto ricas como pobres en electrones involucradas en las reacciones polares, los químicos utilizan las palabras *nucleófilo* y *electrófilo*. Un **nucleófilo** es una sustancia que es "amante del núcleo" (recuerde que un núcleo está cargado positivamente). Un nucleófilo tiene un átomo rico en electrones polarizado negativamente y puede formar un enlace al donar un par de electrones a un átomo pobre en electrones polarizado positivamente. Los nucleófilos pueden ser neutros o bien estar cargados negativamente; son ejemplos el amoniaco, el agua, el ion hidróxido y el ion cloruro. En contraste, un **electrófilo** es un "amante de electrones"; tiene un átomo pobre en electrones polarizado positivamente y puede formar un enlace al aceptar un par de electrones de un nucleófilo. Los electrófilos pueden ser neutros o bien estar cargados positivamente; son ejemplos los ácidos (donadores de H^+), los halogenuros de alquilo y los compuestos carbonílicos **(figura 6.1)**.

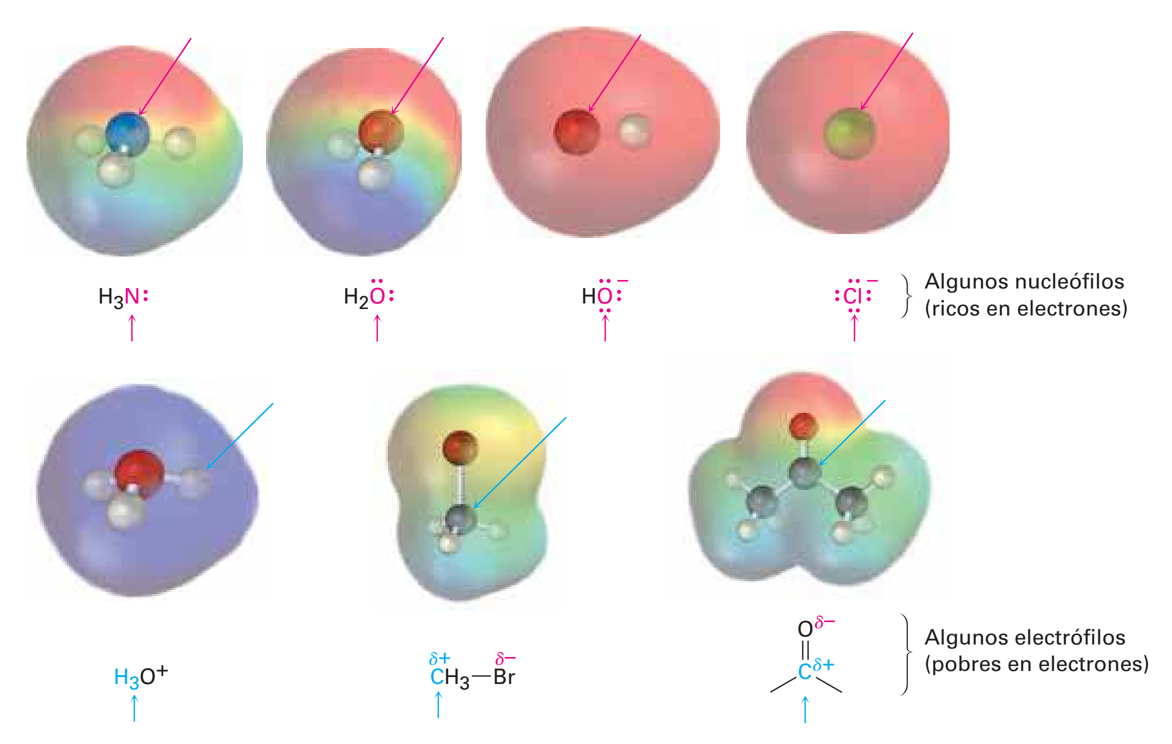


Figura 6.1 Algunos nucleófilos y electrófilos. Los mapas de potencial electrostático identifican a los átomos nucleófilos **(negativo)** y los electrófilos **(positivo)**.

Tenga en cuenta que los compuestos neutros a menudo pueden reaccionar como nucleófilos o como electrófilos, dependiendo de las circunstancias. Después de todo, si un compuesto es neutro, pero tiene un sitio nucleofílico *rico* en electrones, también debe tener su correspondiente sitio electrofílico *pobre* en electrones. El agua, por ejemplo, actúa como un electrófilo cuando dona H^+, pero actúa como un nucleófilo cuando dona un par de electrones no enlazantes. Del mismo modo, un compuesto de carbonilo actúa como un electrófilo cuando reacciona en su átomo de carbono polarizado positivamente, sin embargo, actúa como nucleófilo cuando reacciona en su átomo de oxígeno polarizado negativamente.

Si las definiciones de los nucleófilos y los electrófilos parecen similares a aquellas dadas en la **sección 2.11** para los ácidos de Lewis y las bases de Lewis, se debe a que en realidad hay una correlación. Las bases de Lewis son donadores de electrones y se comportan como nucleófilos, mientras que los ácidos de Lewis son aceptores de electrones y se comportan como electrófilos; por lo tanto, gran parte de la química orgánica se puede explicar en términos de reacciones ácido-base, la diferencia principal es que las palabras *ácido* y *base* son utilizadas ampliamente, mientras *nucleófilo* y *electrófilo* se usan principalmente cuando están involucrados enlaces a un carbono.

Identificación de electrófilos y nucleófilos

Ejemplo resuelto 6.1

¿Cuáles de las siguientes especies es probable que se comporte como un nucleófilo y cuáles como un electrófilo?

(a) NO_2^+ **(b)** CN^- **(c)** CH_3NH_2 **(d)** $(CH_3)_3S^+$

Estrategia

Los nucleófilos tienen un sitio rico en electrones, ya sea porque están cargados negativamente o a que tienen un grupo funcional que contiene un átomo que posee un par de electrones no enlazado. Los electrófilos tienen un sitio pobre en electrones, ya sea porque están cargados positivamente o porque tienen un grupo funcional que contiene un átomo que está polarizado positivamente.

Solución

(a) Es probable que el NO_2^+ (ion nitronio) sea un electrófilo debido a que está cargado positivamente.

(b) Es probable que el $:C{\equiv}N^-$ (ion cianuro) sea un electrófilo debido a que está cargado negativamente.

(c) Es probable que la CH_3NH_2 (metilamina) sea un nucleófilo o un electrófilo en función de las circunstancias. El par de electrones no enlazado en el átomo de nitrógeno hacen de la metilamina un nucleófilo potencial, mientras los hidrógenos polarizados positivamente N—H hacen de la metilamina un ácido potencial (electrófilo).

(d) Es probable que el $(CH_3)_3S^+$ (ion trimetilsulfonio) sea un electrófilo porque está cargado positivamente.

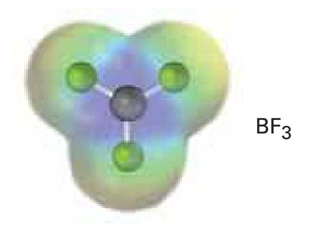
Problema 5.4

¿Cuáles de las siguientes especies es probable que sean nucleófilas y cuáles sean electrófilas? ¿Cuáles pueden ser ambas?

(a) CH_3Cl **(b)** CH_3S^- **(c)** N-metilimidazol (anillo con N y N—CH_3) **(d)** $CH_3CH{=}O$

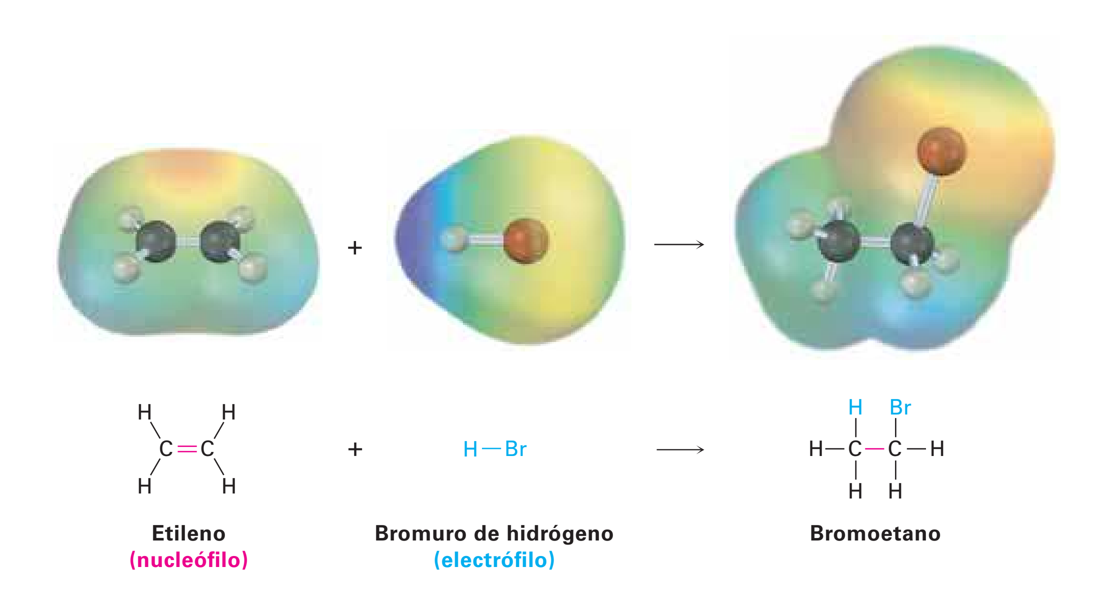
Problema 6.5

Se muestra un mapa de potencial electrostático del trifluoruro de boro. ¿Es probable que el BF_3 sea un nucleófilo o un electrófilo? Dibuje una estructura de Lewis para el BF_3 y explique su respuesta.



6.5 Ejemplo de una reacción polar: la adición de HBr al etileno

Veamos un proceso polar típico: la reacción de adición de un alqueno, como el etileno con bromuro de hidrógeno. Cuando se trata al etileno con el HBr a temperatura ambiente, se produce bromoetano. De manera general, la reacción puede formularse como



La reacción es un ejemplo de un tipo de reacción polar conocido como *reacción de adición electrofílica* y puede comprenderse utilizando las ideas generales explicadas en la sección previa; comencemos viendo los dos reactivos.

¿Qué sabemos acerca del etileno? Aprendimos de la **sección 1.8** que un enlace doble carbono-carbono resulta del traslape de orbitales de dos átomos de carbono con hibridación sp^2 y que la parte σ del enlace doble resulta del traslape sp^2-sp^2, además de que la parte π resulta del traslape p-p.

¿Qué tipo de reactividad química debería esperar de un enlace C=C? Sabemos que los *alcanos*, como el etano, son relativamente inertes debido a que todos los electrones de valencia están unidos en enlaces fuertes C—C y C—H no polares. Además, los electrones de enlace en los alcanos son relativamente inaccesibles a los reactivos cercanos porque están escondidos en los enlaces σ entre los núcleos. Sin embargo, la situación electrónica en los *alquenos* es un poco diferente; por una razón, los enlaces dobles tienen una mayor densidad electrónica que los enlaces sencillos: cuatro electrones en un enlace doble contra sólo dos en un enlace sencillo. Además, los electrones en el enlace π son accesibles para los reactivos cercanos porque están localizados por encima y por debajo del plano del enlace doble en lugar de estar escondidos entre los núcleos **(figura 6.2)**. Como resultado, el enlace doble es nucleofílico y la química de los alquenos está dominada por reacciones con electrófilos.

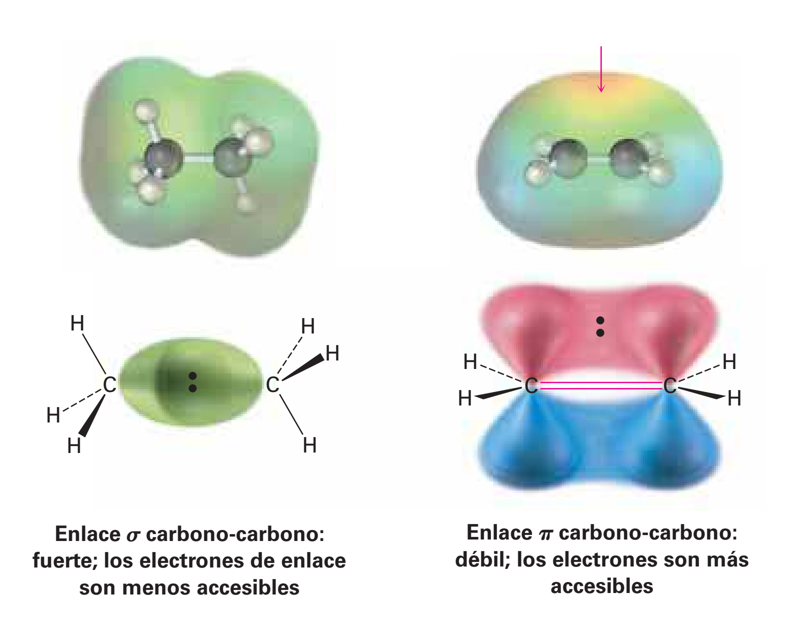


Figura 6.2 Una comparación de enlaces carbono-carbono sencillos y dobles. Un enlace doble es más accesible para los reactivos cercanos que un enlace sencillo y más rico en electrones (más nucleofílico). Un mapa de potencial electrostático del etileno indica que el enlace doble es la región de la **carga negativa más alta**.

¿Qué hay acerca del segundo reactivo, HBr? Como un ácido fuerte, el HBr es un fuerte donador de protones (H^+) y un electrófilo; por tanto, la reacción entre HBr y el etileno es una combinación electrófilo-nucleófilo típica, característica de todas las reacciones polares.

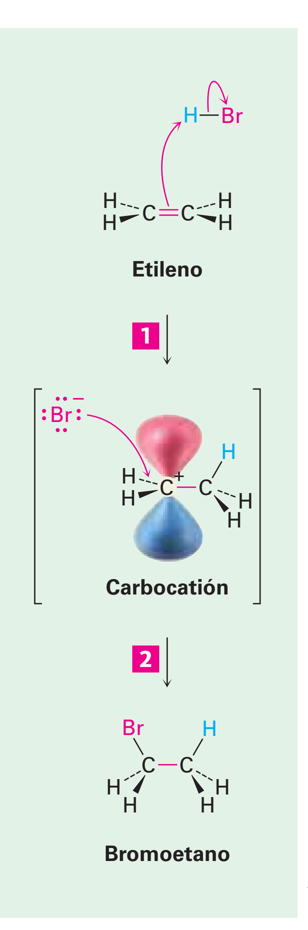
En breve trataremos más detalles acerca de las reacciones de adición electrofílica de los alquenos, pero por ahora podemos imaginar que la reacción se lleva a cabo en dos pasos por la vía que se muestra en la **figura 6.3**. La reacción comienza cuando el alqueno nucleófilo dona un par de electrones de su enlace C=C al HBr para formar un nuevo enlace C—H más Br^-, como está indicado por la trayectoria de las flechas curvas en el primer paso de la figura 6.3. Una flecha curva comienza en la mitad del enlace doble (la fuente del par de electrones) y apunta al átomo de hidrógeno en el HBr (el átomo con el que se formará un enlace); esta flecha indica que se forma un nuevo enlace C—H utilizando los electrones del enlace C=C anterior. Al mismo tiempo, una segunda flecha curva se inicia en el centro del enlace H—Br y apunta al Br, lo que indica que se rompe el enlace H—Br y que los electrones permanecen con el átomo de Br, dando Br^-.

Figura 6.3 | **MECANISMO**

La reacción de adición electrofílica del etileno y el HBr. La reacción sucede en dos pasos, en ambos intervienen interacciones electrófilo-nucleófilo.

1 Un átomo de hidrógeno en el HBr electrófilo es atacado por electrones π del enlace doble nucleofílico, formando un nuevo enlace C—H, lo cual deja al otro átomo de carbono con una carga + y un orbital *p* vacío. Simultáneamente, dos electrones del enlace H—Br se mueven hacia el bromo, dando un anión bromuro.

2 El ion bromuro dona un par de electrones al átomo de carbono cargado positivamente, formando un enlace C—Br y generando el producto neutro de la adición.



Cuando uno de los átomos de carbono en el alqueno se une con un hidrógeno entrante, el otro átomo de carbono, al perder sus electrones compartidos del enlace doble, ahora sólo tiene seis electrones de valencia y se queda con una carga positiva. Esta especie cargada positivamente —un **carbocatión**— es por sí misma un electrófilo que puede aceptar un par de electrones del anión nucleofílico Br^- en un segundo paso formando un enlace C—Br generando el producto de adición observado; una vez más, una flecha curva en la figura 6.3 muestra el movimiento del par de electrones del Br^- al carbono cargado positivamente.

La adición electrofílica del HBr al etileno es sólo un ejemplo de un proceso polar; existen muchos otros que estudiaremos con detalle en capítulos posteriores; pero independientemente de los detalles de las reacciones individuales, todas las reacciones polares suceden entre un sitio pobre en electrones y un sitio rico en electrones e involucran la donación de un par de electrones de un nucleófilo a un electrófilo.

Problema 6.6

¿Qué producto esperaría de la reacción del ciclohexeno con HBr? ¿Y con HCl?

+ HBr ⟶ ?

Problema 6.7

La reacción del HBr con 2-metilpropeno produce 2-bromo-2-metilpropano, ¿cuál es la estructura del carbocatión formado durante la reacción? Muestre el mecanismo de la reacción.

$$(H_3C)_2C{=}CH_2 + HBr \longrightarrow CH_3-C(CH_3)_2-Br$$

2-Metilpropano **2-Bromo-2-metilpropano**

6.6 Uso de flechas curvas en mecanismos de reacciones polares

Requiere práctica el uso apropiado de las flechas curvas en los mecanismos de reacción, pero hay unas cuantas reglas y algunos patrones comunes que se deben examinar para que le ayuden a volverse más hábil.

IDEAS *clave*

Pruebe sus conocimientos de las Ideas clave, respondiendo los ejercicios al final del capítulo marcados con ▲.

REGLA 1

Los electrones se mueven *desde* una fuente nucleofílica (Nu: o Nu:$^-$) *hasta* un pozo electrofílico (E o E$^+$). La fuente nucleofílica debe tener disponible un par de electrones, usualmente en un par no enlazado o en un enlace múltiple, por ejemplo:

Es usual que los electrones fluyan *desde* uno de estos nucleófilos

:O: → E N: → E C:$^-$ → E C=C → E

El pozo electrofílico debe ser capaz de aceptar un par de electrones, y es usual que tenga un átomo cargado positivamente o un átomo polarizado positivamente en un grupo funcional, por ejemplo:

Los electrones fluyen generalmente *hasta* uno de estos electrófilos

Nu: → C$^+$ Nu: → C$^{\delta+}$—Halógeno$^{\delta-}$ Nu: → H$^{\delta+}$—O$^{\delta-}$ Nu: → C$^{\delta+}$=O$^{\delta-}$

REGLA 2

El nucleófilo puede estar cargado negativamente o ser neutro. Si el nucleófilo está cargado negativamente, el átomo que dona un par de electrones se vuelve neutro. Por ejemplo:

Cargado negativamente Neutro

$$CH_3-\ddot{O}:^- + H-Br \longrightarrow CH_3-\ddot{O}-H + :Br:^-$$

Si el nucleófilo es neutro, el átomo que dona un par de electrones adquiere una carga positiva. Por ejemplo:

Neutro Cargado positivamente

$$H_2C{=}CH_2 + H-Br \longrightarrow H_2\overset{+}{C}-CH_3 + :Br:^-$$

REGLA 3

El electrófilo puede estar cargado positivamente o ser neutro. Si el electrófilo está cargado positivamente, el átomo que porta esa carga se vuelve neutro después de aceptar un par de electrones. Por ejemplo:

Si el electrófilo es neutro, el átomo que acepta finalmente al par de electrones adquiere una carga negativa. Sin embargo, para que esto suceda la carga negativa debe ser estabilizada en un átomo electronegativo como el oxígeno, el nitrógeno o bien un halógeno. Por ejemplo:

El resultado de las reglas 2 y 3 juntas es que se conserva la carga durante la reacción; una carga negativa en uno de los reactivos da una carga negativa en uno de los productos y una carga positiva en uno de los reactivos da una carga positiva en uno de los productos.

REGLA 4

Se debe seguir la regla del octeto. Esto es, no puede dejarse con 10 electrones un átomo del segundo periodo (o cuatro para el hidrógeno); si un par de electrones se mueve *hacia* un átomo que ya tiene un octeto (o dos para el hidrógeno), debe moverse simultáneamente otro par de electrones *desde* ese átomo para mantener el octeto. Por ejemplo, cuando se mueven dos electrones del enlace C=C del etileno a un átomo de hidrógeno del H_3O^+, deben alejarse de ese hidrógeno dos electrones, lo cual significa que debe romperse el enlace H—O y los electrones deben permanecer con el oxígeno, dando lugar a agua neutra.

El ejemplo resuelto 6.2 da otro ejemplo de la representación de flechas curvas.

Uso de flechas curvas en los mecanismos de reacción

Ejemplo resuelto 6.2

Dibuje flechas curvas a la siguiente reacción polar para mostrar el flujo de electrones:

$$H_3C{-}C({=}O){-}\ddot{C}^{-}H_2 + CH_3Br \longrightarrow H_3C{-}C({=}O){-}CH_2{-}CH_3 + Br^-$$

Estrategia

Primero, observe la reacción e identifique los cambios que han ocurrido en los enlaces; en este caso se ha roto un enlace C—Br y se ha formado un enlace C—C. La formación del enlace C—C involucra la donación de un par de electrones desde el átomo de carbono nucleofílico del reactivo a la izquierda hacia el átomo de carbono electrofílico del CH_3Br, así que dibujamos una flecha curva con origen en el par de electrones no enlazado en el átomo de C cargado negativamente y apuntando al átomo de C del CH_3Br. Al mismo tiempo que se forma el enlace C—C, debe romperse el enlace C—Br de tal manera que no se viole la regla del octeto, por lo que debemos dibujar una segunda flecha curva del enlace C—Br al Br. Ahora el bromo es un ion Br^- estable.

Solución

$$H_3C{-}C({=}O){-}\ddot{C}^{-}H_2 + CH_3Br \longrightarrow H_3C{-}C({=}O){-}CH_2{-}CH_3 + Br^-$$

Problema 6.8

Dibuje flechas curvas a las siguientes reacciones polares para indicar el flujo de electrones en cada una:

(a) $:\ddot{Cl}{-}\ddot{Cl}: + H{-}\ddot{N}H{-}H \longrightarrow H{-}\overset{+}{N}H(Cl){-}H + :\ddot{Cl}:^-$

(b) $CH_3{-}\ddot{O}:^- + H{-}CH_2{-}\ddot{Br}: \longrightarrow CH_3{-}\ddot{O}{-}CH_3 + :\ddot{Br}:^-$

(c) $H_3C{-}C(:\ddot{O}:^-)(Cl){-}OCH_3 \longrightarrow H_3C{-}C({=}\ddot{O}){-}OCH_3 + :\ddot{Cl}:^-$

Problema 6.9

Pronostique los productos de la siguiente reacción polar, un paso en el ciclo del ácido cítrico para el metabolismo de los alimentos, al interpretar el flujo de electrones indicado por las flechas curvas

$$^{-}O_2C{-}CH_2{-}C(CO_2^-){=}C(H)(CO_2^-) \quad + \; :\ddot{O}H_2, \; H_3O^+ \longrightarrow \; ?$$

6.7 Descripción de una reacción: equilibrios, velocidad y cambios de energía

Toda reacción química puede efectuarse en la dirección directa o inversa. Los reactivos puede formar productos y los productos se pueden revertir y formar nuevamente a los reactivos. Como debe recordar de su curso de química general, la posición del equilibrio químico resultante está expresada por una ecuación en la cual K_{eq}, la constante de equilibrio, es igual al producto de las concentraciones de los productos, dividido entre las concentraciones de los reactivos multiplicadas entre sí, con cada concentración elevada a la potencia de su coeficiente en la ecuación química balanceada. Para la reacción generalizada

$$aA + bB \rightleftharpoons cC + Dd$$

tenemos que

$$K_{eq} = \frac{[C]^c\,[D]^d}{[A]^a\,[B]^b}$$

El valor de la constante de equilibrio indica cuál lado de la flecha de la reacción está favorecido energéticamente. Si K_{eq} es mucho mayor que 1, entonces el término de la concentración de los productos $[C]^c\,[D]^d$ es mucho mayor que el término de la concentración de los reactivos $[A]^a[B]^b$ y la ecuación procede como está escrita de izquierda a derecha. Si K_{eq} es cercana a 1, se presentan en equilibrio cantidades apreciables tanto de los reactivos como de los productos, y si K_{eq} es mucho menor que 1, la reacción no sucede como está escrita y en su lugar se desplaza en dirección inversa, de derecha a izquierda.

Por ejemplo, en la reacción del etileno con HBr podemos escribir la siguiente expresión de equilibrio y determinar en forma experimental que la constante de equilibrio a temperatura ambiente es de aproximadamente 7.1×10^7:

$$H_2C{=}CH_2 \quad + \quad HBr \quad \rightleftharpoons \quad CH_3CH_2Br$$

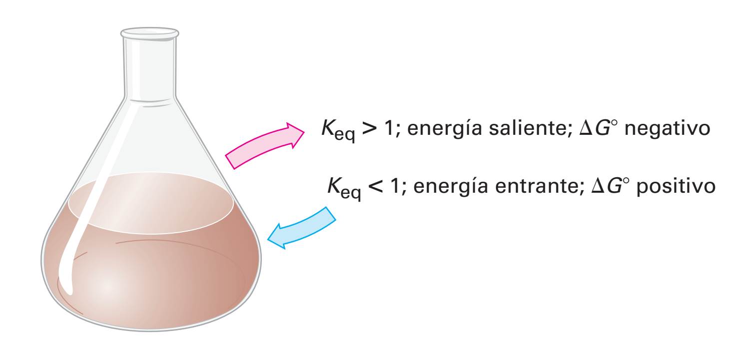
$$K_{eq} = \frac{[CH_3CH_2Br]}{[H_2C{=}CH_2]\,[HBr]} = 7.1 \times 10^7$$

Debido a que la K_{eq} es relativamente grande, la reacción procede como está escrita y se convierte más de 99.999 99 por ciento del etileno en bromoetano. Para propósitos prácticos, una constante de equilibrio mayor que alrededor de 10^3 significa que apenas será detectable la cantidad del reactivo sobrante (menos del 0.1 por ciento).

¿Qué determina la magnitud de la constante de equilibrio? Para que una reacción tenga una constante de equilibrio favorable y proceda como está escrita, la energía de los productos deber ser menor que la energía de los reactivos. En otras palabras, debe *liberarse* energía. La situación es análoga a la de una roca suspendida precariamente en una posición de alta energía cerca de la cumbre de la colina; cuando rueda colina abajo, la roca libera energía hasta que alcanza una posición más estable de baja energía en el fondo.

Al cambio de energía que sucede durante la reacción química se le llama **cambio de energía libre de Gibbs** (**ΔG**) que es igual a la energía libre de los productos menos la energía libre de los reactivos: $\Delta G = G_{productos} - G_{reactivos}$. Para que una reacción sea favorable, ΔG tiene un valor negativo, lo que significa que el sistema químico pierde energía y es liberada a los alrededores generalmente como calor. Por tanto, se dice que tales reacciones son **exergónicas.** Para una reacción no favorable, ΔG tiene un valor positivo, lo que significa que el sistema químico absorbe energía *de* los alrededores, por lo que se dice que tales reacciones son **endergónicas.**

También puede recordar de su curso de química general que el cambio de energía libre *estándar* para una reacción se denota por $\Delta G°$, donde el superíndice ° significa que la reacción se realiza en condiciones estándar, con sustancias puras en su forma más estable a 1 atm de presión y una temperatura específica, por lo común de 298 K. Para las reacciones biológicas, el cambio de energía libre estándar se simboliza $\Delta G°'$ y se refiere a una reacción llevada a cabo con un pH = 7.0 con concentraciones de soluto de 1.0 M.



Debido a que la constante de equilibrio, K_{eq}, y el cambio de energía libre estándar, $\Delta G°$, miden si la reacción está favorecida, ellos están relacionados matemáticamente por la ecuación

$$\Delta G° = -RT \ln K_{eq} \qquad \text{o} \qquad K_{eq} = e^{-\Delta G°/RT}$$

donde $R = 8.314\ J/(K \cdot mol) = 1.987\ cal/(K \cdot mol)$
T = temperatura Kelvin
$e = 2.718$
$\ln K_{eq}$ = logaritmo natural de K_{eq}

Por ejemplo, la reacción del etileno con HBr tiene una $K_{eq} = 7.1 \times 10^7$, por lo que $\Delta G° = -44.8$ kJ/mol (-10.7 kcal/mol) a (298 K):

$$K_{eq} = 7.1 \times 10^7 \qquad \text{y} \qquad \ln K_{eq} = 18.08$$
$$\Delta G° = -RT \ln K_{eq} = -[8.314\ J/(K \cdot mol)]\ (298\ K)\ (18.08)$$
$$= -44{,}800\ J/mol = -44.8\ kJ/mol$$

El cambio de energía libre ΔG está constituido por dos términos, uno de *entalpía*, ΔH, y otro de *entropía* dependiente de la temperatura, $T\Delta S$. De los dos términos, el de entalpía es con frecuencia mayor y más predominante.

$$\Delta G° = \Delta H° - T\Delta S°$$

Para la reacción del etileno con HBr a temperatura ambiente (298 K), los valores aproximados son

$$H_2C{=}CH_2 \quad + \quad HBr \quad \rightleftharpoons \quad CH_3CH_2Br \quad \begin{cases} \Delta G° = -44.8 \text{ kJ/mol} \\ \Delta H° = -84.1 \text{ kJ/mol} \\ \Delta S° = -0.132 \text{ kJ/(K} \cdot \text{mol)} \\ K_{eq} = 7.1 \times 10^7 \end{cases}$$

El **cambio de entalpía**, **ΔH**, también llamado el **calor de reacción**, es una medida del cambio en la energía total de enlace durante una reacción. Si ΔH es negativo, como en la reacción de HBr con etileno, los productos tienen menos energía que los reactivos, los enlaces en los productos más estables son más fuertes que los enlaces en los reactivos, se libera calor y se dice que la reacción es **exotérmica**. Si ΔH es positivo, los productos son menos estables, los enlaces en los productos son más débiles que los enlaces en los reactivos, se absorbe calor y se dice que la reacción es **endotérmica**. Por ejemplo, si una reacción rompe los enlaces del reactivo con una fuerza total de 380 kJ/mol y forma enlaces del producto con una fuerza total de 400 kJ/mol, entonces el ΔH para la reacción es de -20 kJ/mol y la reacción es exotérmica.

El **cambio de entropía**, **ΔS**, es una medida del cambio en la cantidad de desorden molecular, o libertad de movimiento, que acompaña a una reacción. Por ejemplo, en una reacción de eliminación del tipo

$$\mathbf{A} \longrightarrow \mathbf{B} + \mathbf{C}$$

hay más libertad de movimiento y desorden molecular en los productos que en los reactivos debido a que una molécula tiene que separarse en dos; por los tanto, hay un incremento neto en la entropía durante la reacción y ΔS tiene un valor positivo.

Por otro lado, para una reacción de adición del tipo

$$\mathbf{A} + \mathbf{B} \longrightarrow \mathbf{C}$$

lo opuesto es verdadero. Debido a que tales reacciones restringen la libertad de movimiento de las dos moléculas al juntarse entre sí, el producto tiene menor desorden que los reactivos y ΔS tiene un valor negativo. Es un ejemplo la reacción del etileno y del HBr para producir bromoeteno, el cual tiene un $\Delta S° = -0.132$ kJ/(K · mol); la tabla 6.2 describe de manera más completa los términos termodinámicos.

Es útil conocer el valor de K_{eq} para una reacción, pero más importante darse cuenta de las limitaciones. Una constante de equilibrio sólo indica la *posición* del equilibrio o cuánto producto es posible teóricamente; no indica la *rapidez* (o velocidad) de la reacción o qué tan rápido se establece el equilibrio. Algunas reacciones son extremadamente lentas aun cuando tienen constantes de equilibrio favorables. Por ejemplo, la gasolina es estable a temperatura ambiente debido a que su velocidad de reacción con el oxígeno es lenta a 298 K. Sin embargo, a temperaturas más altas, como un contacto con un cerillo encendido, la gasolina reacciona rápidamente con el oxígeno y experimenta una conversión completa en los productos de equilibrio, agua y dióxido de carbono. Son completamente diferentes la velocidad (*qué tan rápido* sucede una reacción) y el equilibrio (*qué tanto* sucede una reacción).

Velocidad ⟶ **¿Es rápida o lenta la reacción?**

Equilibrio ⟶ **¿En qué dirección procede la reacción?**

Tabla 6.2 Explicación de las cantidades termodinámicas: $\Delta G° = \Delta H° - T\Delta S°$

Término	Nombre	Explicación
$\Delta G°$	Cambio de energía libre de Gibbs	La diferencia de energía entre los reactivos y los productos. Cuando $\Delta G°$ es negativo, la reacción es **exergónica**, tiene una constante de equilibrio favorable y puede ocurrir espontáneamente. Cuando $\Delta G°$ es positivo, la reacción es **endergónica**, tiene una constante de equilibrio desfavorable y no puede ocurrir de manera espontánea.
$\Delta H°$	Cambio de entalpía	El calor de reacción, o la diferencia de fuerza entre los enlaces rotos en una reacción y los que se forman. Cuando $\Delta H°$ es negativo, la reacción libera calor y es **exotérmica**. Cuando $\Delta H°$ es positivo, la reacción absorbe calor y es **endotérmica**.
$\Delta S°$	Cambio de entropía	El cambio en la aleatoriedad molecular durante una reacción. Cuando $\Delta S°$ es negativo, la aleatoriedad se reduce. Cuando $\Delta S°$ es positivo, la aleatoriedad aumenta.

Problema 6.10

¿Cuál reacción está más favorecida desde el punto de vista energético, una con $\Delta G° = -44$ kJ/mol o una con $\Delta G° = +44$ kJ/mol?

Problema 6.11

¿Cuál reacción es probable que sea más exergónica, una con $K_{eq} = 1000$ o una con $K_{eq} = 0.001$?

6.8 Descripción de una reacción: energías de disociación de enlace

Sólo hemos visto que el calor es liberado (ΔH negativo) cuando se forma un enlace debido a que los productos son más estables y tienen enlaces más fuertes que los reactivos, y es absorbido (ΔH positivo) cuando se rompe un enlace debido a que los productos son menos estables y tienen enlaces más débiles que los reactivos. A la medida del cambio de energía que sucede en la ruptura de un enlace se le llama *fuerza de enlace* o **energía de disociación de enlace (*D*)**, definida como la cantidad de energía requerida para romper un enlace dado para producir dos fragmentos radicales libres cuando la molécula está en la fase gaseosa a 25 °C.

$$\text{A} : \text{B} \xrightarrow[\text{disociación de enlace}]{\text{Energía de}} \text{A}\cdot + \cdot\text{B}$$

Cada enlace específico tiene su fuerza característica propia y están disponibles tablas de datos extensas. Por ejemplo, un enlace C—H en el metano tiene una energía de disociación de enlace $D = 439.3$ kJ/mol (105.0 kcal/mol), lo que significa que deben proporcionar 439.3 kJ/mol para romper un enlace C—H del metano y dar los dos fragmentos radicales $\cdot CH_3$ y $\cdot H$. De manera inversa, se liberan 438.4 kJ/mol de energía cuando se combinan un radical metilo y un átomo de hidrógeno para formar metano. La tabla 6.3 enlista algunas otras fuerzas de enlace.

Piense por un momento sobre la conexión entre las fuerzas de enlace y la reactividad química; en una reacción exotérmica se libera más calor que lo que es absorbido, pero como los enlaces de los productos formados liberan calor y los enlaces rotos de los reactivos absorben calor, los enlaces en los productos deben ser más fuertes que los

Tabla 6.3 Algunas energías de disociación de enlace, *D*.

Enlace	*D* (kJ/mol)	Enlace	*D* (kJ/mol)	Enlace	*D* (kJ/mol)
H—H	436	$(CH_3)_3C$—I	227	$(CH_3)_2CH$—CH_3	369
H—F	570	H_2C═CH—H	464	$(CH_3)_3C$—CH_3	363
H—Cl	431	H_2C═CH—Cl	396	H_2C═CH—CH_3	426
H—Br	366	H_2C═$CHCH_2$—H	369	H_2C═$CHCH_2$—CH_3	318
H—I	298	H_2C═$CHCH_2$—Cl	298	H_2C═CH_2	728
Cl—Cl	242	C_6H_5—H	472	C_6H_5—CH_3	427
Br—Br	194	C_6H_5—Cl	400	$C_6H_5CH_2$—CH_3	325
I—I	152	$C_6H_5CH_2$—H	375	$CH_3C(=O)$—H	374
CH_3—H	439	$C_6H_5CH_2$—Cl	300	HO—H	497
CH_3—Cl	350	C_6H_5—Br	336	HO—OH	211
CH_3—Br	294	C_6H_5—OH	464	CH_3O—H	440
CH_3—I	239	HC≡C—H	558	CH_3S—H	366
CH_3—OH	385	CH_3—CH_3	377	C_2H_5O—H	441
CH_3—NH_2	386	C_2H_5—CH_3	370	$CH_3C(=O)$—CH_3	352
C_2H_5—H	421			CH_3CH_2O—CH_3	355
C_2H_5—Cl	352			NH_2—H	450
C_2H_5—Br	293			H—CN	528
C_2H_5—I	233				
C_2H_5—OH	391				
$(CH_3)_2CH$—H	410				
$(CH_3)_2CH$—Cl	354				
$(CH_3)_2CH$—Br	299				
$(CH_3)_3C$—H	400				
$(CH_3)_3C$—Cl	352				
$(CH_3)_3C$—Br	293				

enlaces en los reactivos. En otras palabras, las reacciones exotérmicas están favorecidas por productos estables con enlaces fuertes y por reactivos con enlaces débiles, fáciles de romper.

Algunas veces, particularmente en bioquímica, las sustancias reactivas que experimentan reacciones altamente exotérmicas, como el ATP (trifosfato de adenosina), se refieren como compuestos "ricos en energía" o "con alta energía". Tales etiquetas no significan que el ATP sea especial o diferente de otros compuestos, sino que sólo significa que el ATP tiene enlaces relativamente débiles que requieren una pequeña cantidad de calor para romperse, lo que lleva a una gran liberación de calor cuando se forman enlaces nuevos fuertes en una reacción. Por ejemplo, cuando un fosfato orgánico común como el glicerol 3-fosfato reacciona con el agua sólo se liberan 9 kJ/mol de calor ($\Delta H°' = -9$ kJ/mol), pero cuando el ATP reacciona con el agua, se liberan 30 kJ/mol de calor ($\Delta H°' = -30$ kJ/mol). La diferencia entre las dos reacciones se debe al hecho de que el enlace que se rompe en el ATP es sustancialmente más débil que el

enlace que se rompe en el glicerol 3-fosfato. Veremos la importancia metabólica de esta reacción en los capítulos posteriores.

$\Delta H°' = -9$ kJ/mol

Fuerte

$^{-}O-P(=O)(O^{-})-O-CH_2-CH(OH)-CH_2-OH \xrightarrow{H_2O} {}^{-}O-P(=O)(O^{-})-OH + HO-CH_2-CH(OH)-CH_2-OH$

Glicerol 3-fosfato **Glicerol**

$\Delta H°' = -30$ kJ/mol

Débil

$\xrightarrow{H_2O}$ $^{-}O-P(=O)(O^{-})-OH + H^{+}$

Trifosfato de adenosina (ATP) **Difosfato de adenosina (ADP)**

6.9 Descripción de una reacción: diagramas de energía y estados de transición

Para que se lleve cabo una reacción, deben colisionar las moléculas de los reactivos y debe ocurrir una reorganización de los átomos y los enlaces. Observemos de nuevo la reacción de adición de HBr y etileno, la cual sucede en dos pasos.

$H_2C{=}CH_2 + H-Br \xrightarrow{1} [H_3C-CH_2^{+}] \xrightarrow{2} H_3C-CH_2-Br$

Carbocatión

A medida que procede la reacción, el etileno y el HBr deben aproximarse entre sí, y debe romperse el enlace π del etileno y el enlace del H−Br; tiene que formarse en el paso 1 un nuevo enlace C−H y formarse en el paso 2 un nuevo enlace C−Br.

Para representar en forma gráfica los cambios de energía que tienen lugar durante una reacción, los químicos utilizan diagramas de energía de reacción, como el que se muestra en la **figura 6.4**. El eje vertical del diagrama representa la energía total de todos los reactivos y el eje horizontal, llamado *coordenada de reacción*, representa el progreso de la reacción desde el inicio hasta el final. Veamos ahora cómo puede describirse en un diagrama de energía la adición del HBr al etileno.

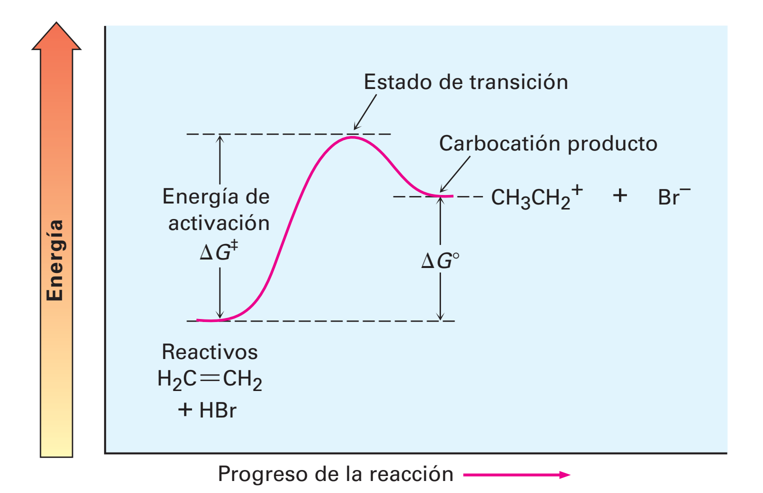


Figura 6.4 Un diagrama de energía para el primer paso en la reacción del etileno con HBr. La diferencia de energía entre los reactivos y el estado de transición, $\Delta G^{\ddagger}$, define la velocidad de reacción, y la diferencia de energía entre los reactivos y el carbocatión producto, $\Delta G°$, define la posición del equilibrio.

Al inicio de la reacción, el etileno y el HBr tienen la cantidad total de energía indicada por el nivel de reactivos en el lado izquierdo del diagrama en la figura 6.4. A medida que los dos reactivos chocan o colisionan y comienza la reacción, sus nubes de electrones se repelen una a la otra, lo que ocasiona que aumente el nivel de energía. Si la colisión ha ocurrido con suficiente fuerza y con la orientación correcta, los reactivos continúan aproximándose a pesar de la repulsión creciente hasta que comienza a formarse un nuevo enlace C—H. En algún punto se alcanza una estructura de máxima energía, una estructura llamada *estado de transición*.

El **estado de transición** representa la estructura con la energía más alta involucrada en este paso de la reacción, es inestable y no puede aislarse. Sin embargo, podemos imaginarlo como un complejo activado de los dos reactivos en los cuales están parcialmente rotos el enlace π C=C y el enlace H—Br y está parcialmente formado el nuevo enlace C—H **(figura 6.5)**.

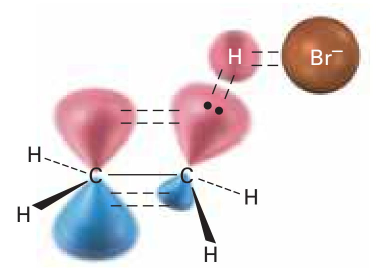


Figura 6.5 Una estructura hipotética del estado de transición para el primer paso de la reacción del etileno con HBr. El enlace π C=C y el H—Br apenas están empezando a romperse y el enlace C—H casi está comenzando a formarse.

Se le llama **energía de activación**, $\Delta G^{\ddagger}$, a la diferencia de energía entre los reactivos y el estado de transición y determina qué tan rápido sucede la reacción a una temperatura dada. (El superíndice con doble cruz ‡, siempre se refiere al estado de transición.) Una gran energía de activación da como resultado una reacción lenta debido a que suceden pocas colisiones con la suficiente energía para que los reactivos alcancen el estado de transición. Una pequeña energía de activación da como resultado una reacción rápida debido a que casi todas las colisiones suceden con la suficiente energía para que los reactivos alcancen el estado de transición.

Como una analogía, podría pensarse en los reactivos que necesitan energía suficiente para escalar o superar la barrera de activación hacia el estado de transición, en forma similar a las montañistas que necesitan energía suficiente para escalar hasta la cima de un paso montañoso. Si el paso es alto, los escaladores de montañas necesitan mucha energía y superan la barrera con dificultad; sin embargo, si el paso es más bajo, ellos necesitan menor energía y alcanzan la cima con facilidad.

Como una generalización amplia, muchas reacciones orgánicas tienen energías de activación en el intervalo de 40 a 150 kJ/mol (10-35 kcal/mol); por ejemplo, la reacción del etileno con el HBr tiene una energía de activación de aproximadamente 140 kJ/mol (34 kcal/mol). Las reacciones con energías de activación menores que 80 kJ/mol suceden a (o por debajo de) la temperatura ambiente, mientras que las reacciones con energías de activación mayores requieren normalmente de altas temperaturas con el objetivo de dar a los reactivos la energía suficiente para escalar o superar la barrera de activación.

Una vez que se alcanza el estado de transición, la reacción puede continuar para dar el carbocatión producto o revertirse al reactivo. Cuando se regresa al reactivo, se deshace la estructura del estado de transición y se libera la energía correspondiente a $-\Delta G^{\ddagger}$. Cuando la reacción continúa para dar el carbocatión, se forma completamente el nuevo enlace C—H y se libera una cantidad de energía correspondiente a la diferencia entre el estado de transición y el carbocatión producto. El cambio neto en energía para el paso, $\Delta G°$, se representa en el diagrama como la diferencia en el nivel entre el reactivo y el producto. Dado que el carbocatión tiene una mayor energía que el alqueno inicial, el paso es endergónico, tiene un valor positivo de $\Delta G°$ y absorbe energía.

No todos los diagramas de energía son como el que se muestra para la reacción de etileno con HBr y cada reacción tiene su propio perfil energético. Algunas reacciones son rápidas ($\Delta G^{\ddagger}$ pequeña) y algunas son lentas ($\Delta G^{\ddagger}$ grande); algunas tienen un $\Delta G°$ negativo y algunas tienen un $\Delta G°$ positivo; la **figura 6.6** ilustra algunas posibilidades diferentes.

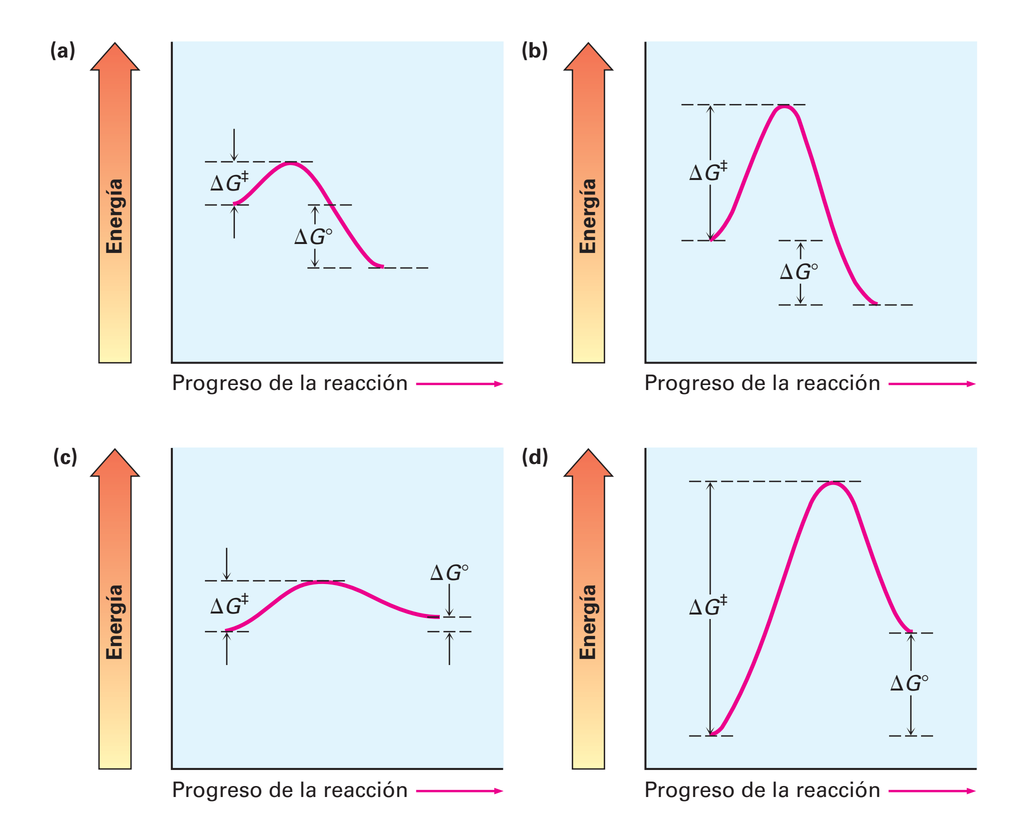


Figura 6.6 Algunos diagramas de energía hipotéticos : **(a)** una reacción exergónica rápida ($\Delta G^{\ddagger}$ pequeña, $\Delta G°$ negativo); **(b)** una reacción exergónica lenta ($\Delta G^{\ddagger}$ grande, $\Delta G°$ negativo); **(c)** una reacción endergónica rápida ($\Delta G^{\ddagger}$ pequeña, $\Delta G°$ positivo); **(d)** una reacción endergónica lenta ($\Delta G^{\ddagger}$ grande, $\Delta G°$ positivo).

Problema 5.12

¿Cuál reacción es más rápida, una con $\Delta G^{\ddagger} = +45$ kJ/mol o una con $\Delta G^{\ddagger} = +70$ kJ/mol?

6.10 Descripción de una reacción: intermediarios

¿Cómo podemos describir al carbocatión formado en el primer paso de la reacción del etileno con HBr? El carbocatión es claramente diferente de los reactivos, sin embargo, no es un estado de transición y no es un producto final.

Intermediario de la reacción

Llamaremos al carbocatión, el cual existe sólo transitoriamente durante el curso de una reacción de varios pasos, un **intermediario de la reacción**. Tan pronto como se forma el intermediario en el primer paso por la reacción del etileno con H^+, reacciona posteriormente con Br^- en un segundo paso para dar el producto final, bromoetano. Este segundo paso tiene su propia energía de activación ($\Delta G^\ddagger$), su propio estado de transición y su propio cambio de energía ($\Delta G°$). Podemos imaginarnos al segundo estado de transición como un complejo activado entre el carbocatión electrofílico intermediario y el anión bromuro nucleofílico, en el cual el Br^- dona un par de electrones al átomo de carbono cargado positivamente a medida que comienza a formarse el nuevo enlace C–Br.

En la **figura 6.7** se muestra un diagrama de energía completo de la reacción total del etileno con HBr; esencialmente, dibujamos un diagrama para cada una de los pasos individuales y después los juntamos de tal manera que el carbocatión *producto* en el paso 1 es el *reactivo* para el paso 2. Como se indica en la figura 6.7, el intermediario de la reacción está en un mínimo de energía entre dos pasos, y dado que el nivel de energía del intermediario es mayor que el nivel de cualquiera de los reactivos que lo conforman o del producto que genera, normalmente no puede aislarse al intermediario. Sin embargo, es más estable que los dos estados de transición vecinos.

Cada paso en el proceso de varios pasos puede considerarse siempre por separado. Cada paso tiene su $\Delta G^\ddagger$ propio y su $\Delta G°$ propio; sin embargo, la energía de activación global que controla la velocidad de la reacción es la diferencia de energía entre los reactivos iniciales y el estado de transición más alto, a pesar de que el paso que se produce dentro, el $\Delta G°$ *total* de la reacción, es la diferencia de energía entre los reactivos iniciales y los productos finales.

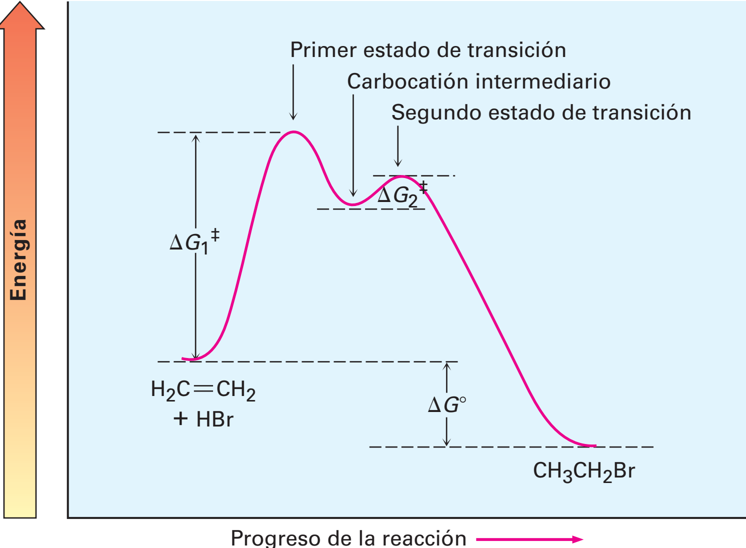


Figura 6.7 Un diagrama de energía para la reacción total del etileno con HBr. Están involucrados dos pasos separados, cada uno con su propia energía de activación ($\Delta G^\ddagger$) y cambio de energía libre ($\Delta G°$). El $\Delta G^\ddagger$ total para la reacción completa es la diferencia de energía entre los reactivos y el estado de transición más alto (el cual corresponde a $\Delta G_1^\ddagger$ en este caso) y el $\Delta G°$ total para la reacción es la diferencia de energía entre los reactivos y los productos finales.

Las reacciones biológicas que suceden en los organismos vivos tienen los mismos requerimientos de energía que las reacciones que tienen lugar en el laboratorio y pueden describirse en formas similares. Sin embargo, están limitadas por el hecho de que deben tener necesariamente energías de activación menores para que ocurran a temperaturas moderadas, y deben liberar energía en cantidades relativamente pequeñas para evitar el sobrecalentamiento del organismo. Estas limitaciones se encuentran por lo general a través del uso de enzimas catalizadoras grandes con estructura compleja, que cambian el mecanismo de una reacción a una vía alternativa que procede a través de una serie de pequeños pasos en lugar de uno o dos pasos largos; por lo tanto, un diagrama de energía típico para una reacción biológica podría verse como el de la **figura 6.8**.

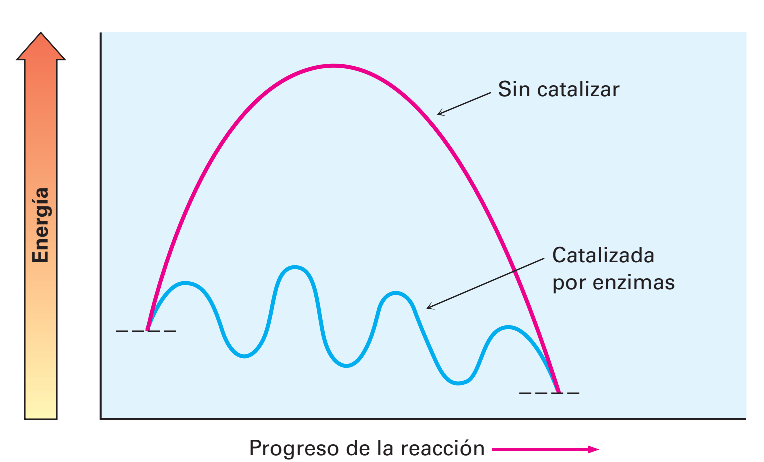


Figura 6.8 Un diagrama de energía para una **reacción biológica catalizada por enzimas** típica (curva azul) frente a una **reacción de laboratorio no catalizada** (curva roja). La reacción biológica involucra varios pasos, cada uno de los cuales tiene una energía de activación relativamente pequeña y un cambio de energía pequeño, sin embargo, el resultado final es el mismo.

Representación de diagramas de energía para una reacción

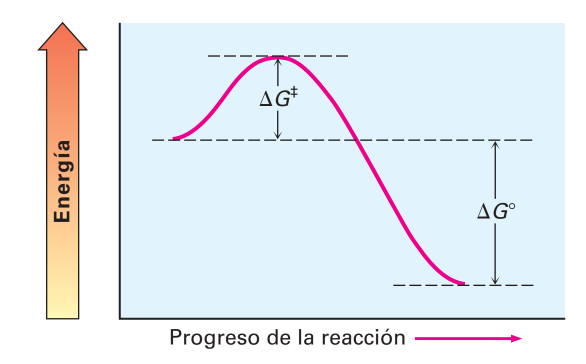
Ejemplo resuelto 6.3

Bosqueje un diagrama de energía para una reacción en un paso que es rápida y altamente exergónica.

Estrategia

Una reacción rápida debe tener una $\Delta G^{\ddagger}$ pequeño y una reacción altamente exergónica tiene un $\Delta G°$ grande y negativo.

Solución



Representación de diagramas de energía para una reacción

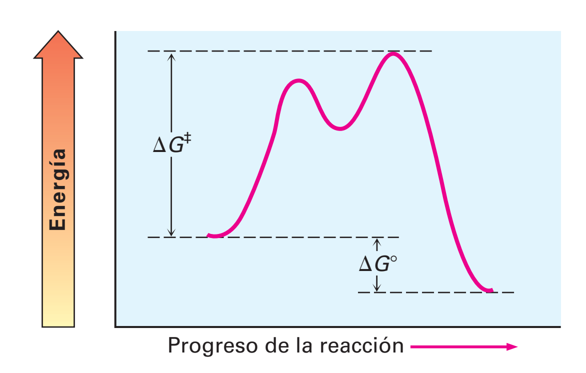
Ejemplo resuelto 6.4

Bosqueje un diagrama de energía de una reacción exergónica de dos etapas, cuyo segundo paso tiene un estado de transición de mayor energía que su primer paso. Mostrar $\Delta G^{\ddagger}$ y $\Delta G°$ para la reacción general.

Estrategia

Una reacción en dos etapas tiene dos estados de transición y un intermediario entre ambos. La $\Delta G^{\ddagger}$ para la reacción global es el cambio de energía entre los reactivos y el estado de transición de mayor energía, el segundo en este caso. Una reacción exergónica tiene un $\Delta G°$ general negativo.

Solución



Problema 6.13

Bosqueje un diagrama de energía para una reacción con dos pasos, en la que ambos pasos son exergónicos y en el que el segundo paso tiene un estado de transición de mayor energía que el primero. Indique las partes del diagrama correspondientes al reactivo, al producto, al intermediario, al $\Delta G^{\ddagger}$ y al $\Delta G°$ generales.

6.11 Comparación entre reacciones biológicas y reacciones de laboratorio

A partir del próximo capítulo, veremos una gran cantidad de reacciones, algunas que son importantes en la química de laboratorio que aún no se dan en la naturaleza y otras que tienen su contraparte en las vías biológicas. Se aprecian varias diferencias al comparar las reacciones de laboratorio con las reacciones biológicas. Por un lado, las reacciones de laboratorio son usualmente realizadas en un disolvente orgánico como el éter dietílico o el diclorometano para disolver los reactivos y ponerlos en contacto, mientras que las reacciones biológicas suceden en el medio acuoso dentro de las células. Por orto lado, las reacciones de laboratorio suceden con frecuencia en un amplio intervalo de temperaturas sin catalizadores, mientras que las reacciones biológicas se llevan a cabo a la temperatura del organismo y son catalizadas por *enzimas*.

Veremos a las enzimas con más detalle en la **sección 26.10**, pero puede advertir que una enzima es una molécula de proteína globular grande que contiene en su estructura una cavidad protegida llamada su *sitio activo*. El sitio activo está cubierto por grupos básicos o ácidos que son necesarios para la catálisis y tienen precisamente la forma correcta para unir y mantener una molécula del sustrato en la orientación necesaria para la reacción. La **figura 6.9** muestra un modelo molecular de la hexoquinasa, junto a una estructura cristalina de rayos X del sustrato glucosa y difosfato de adenosina (ADP) confinado en el sitio activo. La hexoquinasa es una enzima que cataliza el paso inicial del metabolismo de la glucosa —la transferencia de un grupo

fosfato del ATP a la glucosa, dando glucosa 6-fosfato y ADP—. En la **sección 6.8** se mostraron las estructuras del ATP y del ADP.

Glucosa $\xrightarrow[\text{Hexoquinasa}]{\text{ATP} \quad \text{ADP}}$ **Glucosa 6-fosfato**

Nótese cómo está escrita la reacción de fosforilación catalizada por la hexoquinasa de la glucosa. Cuando se escriben ecuaciones biológicas es común mostrar sólo las estructuras del reactivo principal y del producto, mientras abreviamos las estructuras de varios "reactivos" biológicos y productos secundarios como ATP y ADP. Una flecha curva que intersecta la flecha recta de la reacción indica que el ATP también es un reactivo y que el ADP también es un producto.

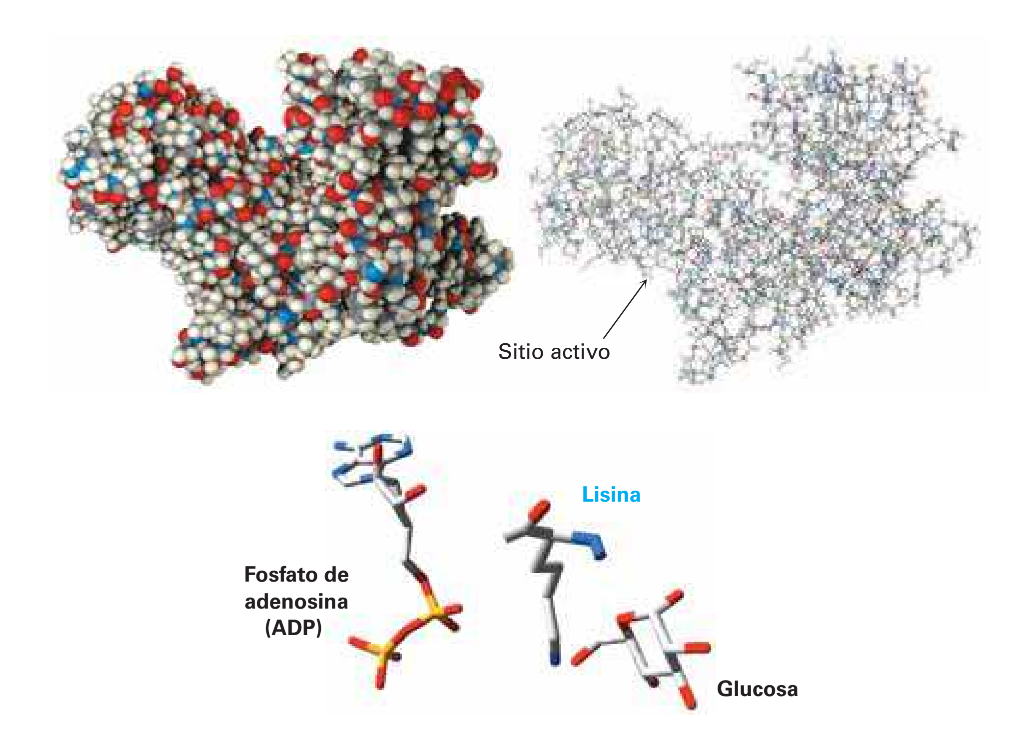


Figura 6.9 Los modelos de la hexoquinasa en formatos de espacio compacto y de alambre, muestran la hendidura que contiene el sitio activo donde está sujeto el sustrato y donde sucede la catálisis de la reacción. En la parte inferior hay una estructura cristalina de rayos X del sitio activo de la enzima, mostrando las posiciones de la glucosa y del ADP, al igual que un aminoácido lisina que actúa como una base para la glucosa desprotonada.

Otra diferencia entre las reacciones biológicas y las de laboratorio es que las reacciones de laboratorio se hacen con frecuencia utilizando reactivos sencillos relativamente pequeños como Br_2, HCl, $NaBH_4$, CrO_3 y así sucesivamente, mientras que las

reacciones biológicas usualmente involucran "reactivos" relativamente complejos llamados *coenzimas*. Por ejemplo, en la fosforilación de la glucosa catalizada por hexoquinasa recién mostrada, el ATP es la coenzima. Como otro ejemplo, compare la molécula de H_2, un reactivo de laboratorio que se agrega a un enlace doble carbono-carbono para producir un alcano, con la molécula adenina nicotinamida dinucleótido (NADH) reducida, una coenzima que produce efectos similares a la adición de hidrógeno a un enlace doble en muchos procesos biológicos. De todos los átomos de la coenzima, sólo el átomo de hidrógeno que se muestra en rojo se transfiere al enlace doble del sustrato.

Nicotinamida adenina dinucleótido reducida, NADH (una coenzima)

No se intimide por el tamaño de la molécula del ATP o de la NADH; la mayor parte de la estructura está ahí con el objetivo de proveer la capa global para unir a la enzima y proporcionar el comportamiento apropiado de solubilidad. Cuando veamos las moléculas biológicas, enfóquese en la parte pequeña de la molécula donde sucede el cambio químico.

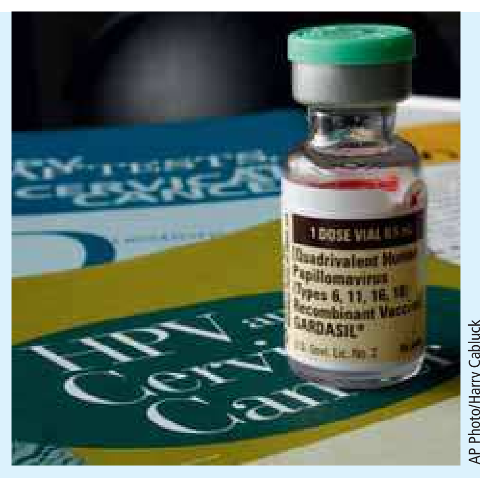
Una última diferencia entre las reacciones de laboratorio y las biológicas está en su especificidad; se puede utilizar un catalizador en el laboratorio para catalizar la reacción de miles de sustancias diferentes, pero una enzima, debido a que sólo puede unirse a una molécula específica del sustrato con una forma específica, sólo cataliza una reacción específica. Esta especificidad exquisita hace a la química biológica tan extraordinaria y hace posible la vida. La tabla 6.4 resume algunas de las diferencias entre las reacciones de laboratorio y las biológicas.

Tabla 6.4 Una comparación de reacciones de laboratorio y biológicas típicas

	Reacción de laboratorio	Reacción biológica
Disolvente	Líquido orgánico, como el éter	Ambiente acuoso en las células
Temperatura	Intervalo amplio −80 a 150 °C	Temperatura del organismo
Catalizador	Ninguno o muy simple	Son necesarias enzimas grandes y complejas
Tamaño de reactivo	Generalmente pequeño y simple	Coenzimas relativamente complejas
Especificidad	Pequeña especificidad para el sustrato	Especificidad muy alta para el sustrato

UNA MIRADA MÁS PROFUNDA

¿De dónde provienen los fármacos?



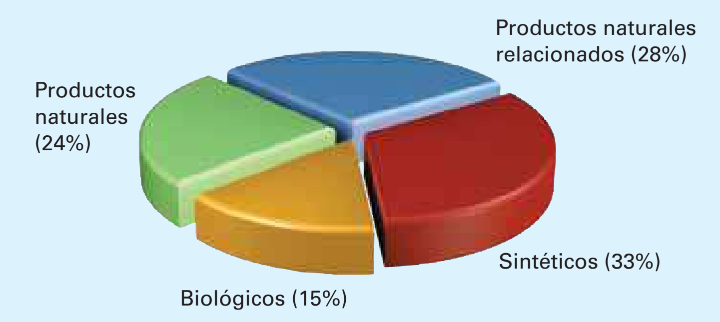
AP Photo/Harry Cabluck

Presentada en junio de 2006, Gardasil es la primera vacuna que ha sido aprobada para la prevención del cáncer. ¿De dónde provienen los nuevos fármacos como este?

Se ha estimado que la mayor parte de las compañías farmacéuticas en Estados Unidos erogan más de 33 mil millones de dólares por año en el desarrollo e investigación de nuevos fármacos, mientras que las agencias gubernamentales y las fundaciones privadas gastan otros 28 mil millones de dólares. ¿Qué compra este dinero? Para el periodo de 1981-2008, el dinero resultó en un total de 989 entidades moleculares nuevas (NME) —nuevas sustancias químicas biológicamente activas aprobadas para su venta como fármacos por la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA)—. Esto da como promedio sólo 35 fármacos nuevos por año distribuidos entre todas las enfermedades y condiciones, y el promedio ha estado disminuyendo continuamente. En 2008 sólo fueron aprobadas 20 NME.

¿De dónde provienen los nuevos fármacos? De acuerdo con un estudio realizado por el Instituto Nacional de Cáncer en Estados Unidos, sólo 33 por ciento de los nuevos fármacos son enteramente sintéticos y completamente sin relación con cualquiera de las sustancias de origen natural. El 67 por ciento restante tienen su origen, en mayor o menor medida, en la naturaleza. Las vacunas y las proteínas de origen biológico diseñadas genéticamente contabilizan 15 por ciento de las NME, pero la mayor parte de los fármacos nuevos provienen de *productos naturales*, un término amplio usado por lo general para referirse a las moléculas pequeñas encontradas en bacterias, plantas y otros organismos vivos. Los productos naturales sin modificar aislados directamente del organismo que los produce cuentan con 24 por ciento de las NME, mientras que los productos naturales que han sido modificados químicamente en el laboratorio contabilizan el 28 por ciento restante.

Origen de los nuevos fármacos 1981-2002



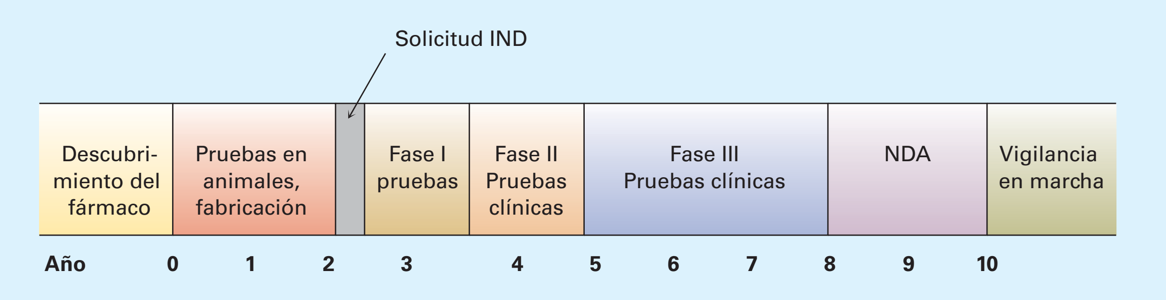
Muchos años de trabajo intervienen en el ensayo de varios miles de sustancias para identificar un compuesto individual que puede obtener en última instancia la aprobación como NME; pero después que ha sido identificado este compuesto individual, apenas ha comenzado el trabajo debido a que toma un promedio de 9 a 10 años para que un fármaco pase por el proceso de aprobación. Primero, debe ser demostrada la seguridad del fármaco en animales y ser diseñado un método económico de manufactura. Con estos preliminares, se envía una solicitud de Nuevo fármaco para Investigarse (IND) a la FDA para permitir el inicio de las pruebas en humanos.

Las pruebas en humanos toman de cinco a siete años y se dividen en tres fases. En la fase I se realizan pruebas clínicas en un grupo pequeño de voluntarios sanos para establecer la seguridad y buscar los efectos secundarios y son necesarios varios meses o un año y sólo alrededor de 70 por ciento de los fármacos pasan este punto. En la fase II las pruebas clínicas siguen aprobando el fármaco por uno o dos años en varios centenares de pacientes en una enfermedad objetivo,

(continúa)

(continuación)

buscando seguridad y eficacia, y sólo pasa alrededor de 33 por ciento del grupo original. Finalmente, en la fase III se realizan pruebas en una muestra grande de pacientes para documentar definitivamente la seguridad, dosificación y eficacia del fármaco, y si éste es uno del 25 por ciento del grupo original que ha llegado hasta aquí, se recopila toda la información en una solicitud de Aplicación de Nuevo Fármaco (NDA) y se envía a la FDA para su revisión y aprobación, lo cual toma otros dos años. Se han ocupado hasta ahora 10 años y erogado por lo menos 500 millones de dólares y sólo han tenido éxito en las pruebas el 20 por ciento de los fármacos iniciales. Finalmente el fármaco empezará a aparecer en los botiquines. La siguiente línea de tiempo muestra el proceso.



Resumen

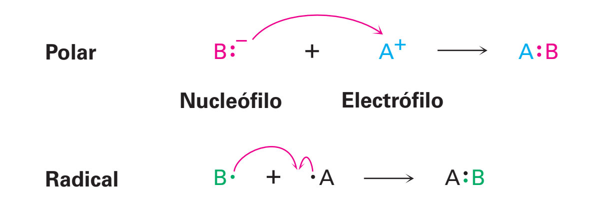
Términos clave

calor de reacción, 202
cambio de energía libre de Gibbs (ΔG), 201
cambio de entalpía (ΔH), 202
cambio de entropía (ΔS), 202
carbocatión, 196
electrófilo, 192
endergónica, 201
endotérmica, 202
energía de activación ($\Delta G^{\ddagger}$), 206
energía de disociación de enlace (D), 203
estado de transición, 206
exergónica, 201
exotérmica, 202
intermediario de la reacción, 208
mecanismo de reacción, 186
nucleófilo, 192
radical, 187
reacción de adición, 184
reacción de eliminación, 185
reacción de rearreglo, 185
reacción de sustitución, 185
reacción polar, 187
reacción por radicales, 187

Todas las reacciones químicas, ya sea en el laboratorio o en los organismos vivos, siguen las mismas “reglas”. Para entender la química orgánica y biológica, es necesario conocer no sólo lo *que* ocurre, sino también *por qué* y *cómo* las reacciones químicas se llevan a cabo. En este capítulo hemos dado un breve vistazo a los tipos fundamentales de las reacciones orgánicas, hemos visto por qué ocurren las reacciones y cómo las reacciones pueden ser descritas.

Hay cuatro tipos comunes de reacciones: las **reacciones de adición** suceden cuando dos reactivos se adicionan uno al otro para dar un producto individual; las **reacciones de eliminación** suceden cuando un reactivo se divide para dar dos productos; las **reacciones de sustitución** suceden cuando dos reactivos intercambian partes para dar dos productos nuevos; y las **reacciones de rearreglo** suceden cuando un reactivo experimenta una reorganización de enlaces y átomos para dar un producto isomérico.

A una descripción completa de cómo ocurre una reacción se le llama su **mecanismo**. Hay dos tipos generales de mecanismos por los que ocurren las reacciones: mecanismos **por radicales** y mecanismos **polares**. Las reacciones polares, el tipo más común, ocurren debido a una interacción atractiva entre un sitio **nucleofílico** (rico en electrones) en una molécula y un sitio **electrofílico** (pobre en electrones) en otra molécula. En una reacción polar se forma un enlace cuando el nucleófilo dona un par de electrones al electrófilo. Este movimiento de electrones está indicado por una flecha curva que muestra la dirección en la que viaja el electrón del nucleófilo al electrófilo. Las reacciones por radicales involucran especies que tienen un número impar de electrones. Se forma un enlace cuando cada reactivo dona un electrón.



Los cambios de energía que tienen lugar durante las reacciones pueden describirse considerando la velocidad de la reacción (qué tan rápida es una reacción) y los equilibrios (en qué medida ocurre la reacción). La posición de un equilibrio químico está determina por el valor del **cambio de energía libre** (ΔG) para la reacción, donde $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$. El término **entalpía** (ΔH) corresponde al cambio neto en la fuerza de los enlaces químicos que se rompen y forman durante la reacción; el término **entropía** (ΔS) corresponde al cambio en la cantidad de desorden durante la reacción. Las reacciones que tienen valores negativos de ΔG liberan energía, se dice que son **exergónicas** y tienen equilibrios favorables; y las reacciones que tienen valores positivos de ΔG absorben energía, se dice que son **endergónicas** y tienen equilibrios desfavorables.

Una reacción puede describirse gráficamente utilizando un diagrama de energía que sigue el curso de la reacción desde el reactivo, pasando por el estado de transición, hasta el producto. El **estado de transición** es un complejo activado que ocurre en el punto de máxima energía de una reacción. La cantidad de energía necesaria para que los reactivos alcancen su punto máximo es la **energía de activación**, $\boldsymbol{\Delta G^{\ddagger}}$ y a mayor energía de activación, más lenta es la reacción.

Muchas reacciones suceden en más de un paso e involucran la formación de un **intermediario de la reacción.** Un intermediario es una especie que permanece en un mínimo de energía entre pasos en la curva de la reacción y se forma brevemente durante el curso de la reacción.

Ejercicios

Visualización de la química

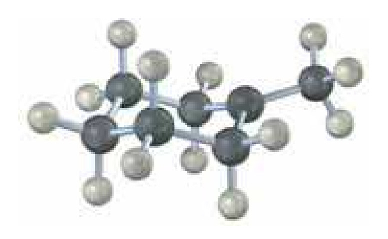
OWL Versiones interactivas de estos problemas están disponibles en OWL para Química orgánica.

▲ denota problemas relacionados con las Ideas clave en este capítulo.

(Los problemas 6.1 al 6.13 aparecen dentro del capítulo.)

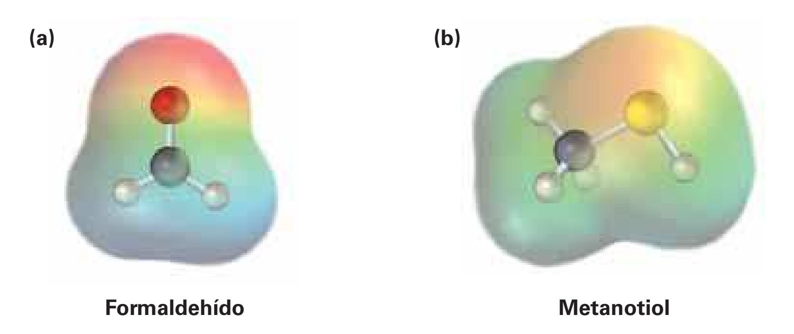
6.14 El siguiente halogenuro de alquilo puede prepararse por adición de HBr a dos diferentes alquenos. Dibuje las estructuras de ambos (café rojizo = Br).

6.15 La siguiente estructura representa el carbocatión intermediario formado en la reacción de adición de HBr a dos diferentes alquenos. Dibuje las estructuras de ambos.

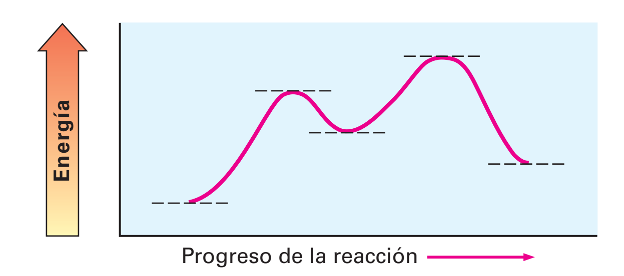


▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

6.16 Se muestran los mapas de potencial electrostático del **(a)** formaldehído (CH_2O) y del **(b)** metanotiol (CH_3SH). ¿Es probable que el átomo de carbono del formaldehído sea electrofílico o nucleofílico? ¿Qué hay acerca del átomo de azufre en el metanotiol? Explique.

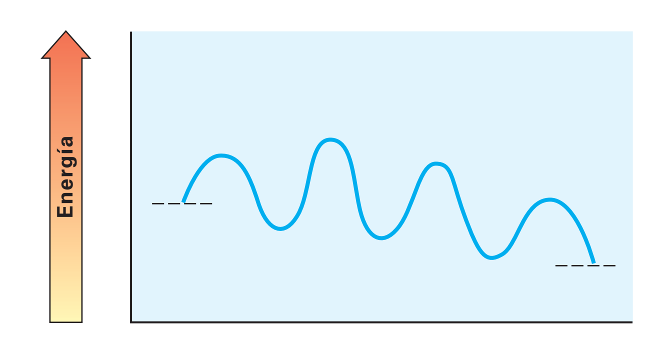


6.17 Observe el siguiente diagrama de energía:



(a) ¿Es positivo o negativo el $\Delta G°$ para la reacción? Indíquelo en el diagrama.
(b) ¿Cuántos pasos están involucrados en la reacción?
(c) ¿Cuántos estados de transición hay? Indíquelos en el diagrama

6.18 Observe el siguiente diagrama de energía para una reacción catalizada por una enzima:



(a) ¿Cuántos pasos están involucrados?
(b) ¿Cuál paso es el más exergónico?
(c) ¿Cuál paso es el más lento?

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

Problemas adicionales

Reacciones polares

6.19 Identifique los grupos funcionales en las siguientes moléculas y muestre la polaridad de cada una:

(a) $CH_3CH_2C{\equiv}N$ **(b)** (ciclopentano)–OCH_3 **(c)** $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_3$

(d) **(e)** O, NH_2 **(f)** O, C, H

6.20 Identifique las siguientes reacciones como adiciones, eliminaciones, sustituciones o rearreglos:

(a) CH_3CH_2Br + NaCN ⟶ CH_3CH_2CN (+ NaBr)

(b) OH —Catalizador ácido⟶ (+ H_2O)

(c) + O —Calor⟶ O

(d) + $O_2N{-}NO_2$ —Luz⟶ NO_2 (+ HNO_2)

6.21 Identifique los posibles sitios electrofílicos y nucleofílicos en cada una de las siguientes moléculas:

(a) CH_3 OH H CH_3 H H H O

Testosterona

(b) $NHCH_3$ H CH_3

Anfetamina

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

6.22 Añada flechas curvas a las siguientes reacciones para indicar el flujo de electrones en cada una:

(a) [Benceno] + D—Cl ⇌ [catión intermediario] ⇌ [benceno deuterado] + H—Cl

(b) [Epóxido con CH_3] + H—Cl ⇌ [epóxido protonado] ⇌ Cl—CH_2—CH(OH)—CH_3

6.23 ▲ Siga el flujo de electrones indicado por las flechas curvas en cada una de las siguientes reacciones polares y pronostique el producto que resulta:

(a) $(H_3C)_2C(OCH_3)$—O—H + $^{-}$:Ö—H ⇌ ?

(b) H—Ö:$^{-}$ + H_3C—C(=O)—CH_3 ⇌ ?

Reacciones por radicales

6.24 Cuando se irradia una mezcla de metano y cloro, la reacción comienza inmediatamente. Cuando se detiene la irradiación, la reacción disminuye paulatinamente pero no se detiene por completo. Explique.

6.25 La cloración del pentano por radicales es una manera pobre de preparar 1-cloropentano, pero la cloración del neopentano por radicales $(CH_3)_4C$, es una buena manera de preparar cloruro de neopentilo, $(CH_3)_3CCH_2Cl$. Explique.

6.26 A pesar de las limitaciones de la cloración de alcanos por radicales, la reacción sigue siendo útil para la síntesis de ciertos compuestos halogenados. ¿Para cuáles de los siguientes compuestos la cloración por radicales da un solo producto monoclorado?

(a) CH_3CH_3 (b) $CH_3CH_2CH_3$ (c) [ciclohexano]

(d) $CH_3C(CH_3)_2CH_2CH_3$ (e) $CH_3C{\equiv}CCH_3$ (f) [hexametilbenceno]

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

Diagramas de energía y mecanismos de reacción

6.27 ¿Cuál es la diferencia entre un estado de transición y un intermediario?

6.28 Dibuje un diagrama de energía para una reacción de un paso con $K_{eq} < 1$. Indique las partes del diagrama que correspondan a los reactivos, productos, estado de transición, $\Delta G°$ y $\Delta G^{‡}$. ¿Es positivo o negativo el $\Delta G°$?

6.29 Dibuje un diagrama de energía para una reacción de dos pasos con $K_{eq} > 1$. Indique el $\Delta G°$ total, los estados de transición y el intermediario. ¿Es positivo o negativo el $\Delta G°$?

6.30 Dibuje un diagrama de energía para una reacción exergónica de dos pasos cuyo segundo paso es más rápido que el primero.

6.31 Dibuje un diagrama de energía para una reacción con $K_{eq} = 1$. ¿Cuál es el valor de $\Delta G°$ en la reacción?

6.32 La adición de agua al etileno para producir etanol tiene los siguientes parámetros termodinámicos:

$$H_2C{=}CH_2 + H_2O \rightleftharpoons CH_3CH_2OH \quad \begin{cases} \Delta H° = -44 \text{ kJ/mol} \\ \Delta S° = -0.12 \text{ kJ/(K}\cdot\text{mol)} \\ K_{eq} = 24 \end{cases}$$

(a) ¿Es la reacción exotérminca o endotérmica?
(b) ¿Es la reacción favorable (espontánea) o desfavorable (no espontánea) a temperatura ambiente (298 K)?

6.33 Cuando se trata al isopropilidenciclohexano con un ácido fuerte a temperatura ambiente, la isomerización ocurre por el mecanismo mostrado a continuación para producir 1-isopropilciclohexeno:

Isopropilidenciclohexano **1-Isopropilciclohexeno**

En el equilibrio, la mezcla del producto contiene alrededor de 30% de isopropilidenciclohexano y alrededor de 70% de 1-isopropilciclohexeno.
(a) ¿Cuál es el valor aproximado de K_{eq} para la reacción?
(b) Dado que la reacción ocurre lentamente a temperatura ambiente, ¿cuál es aproximadamente su $\Delta G^{‡}$?
(c) Dibuje un diagrama de energía para la reacción.

6.34 ▲ Añada flechas curvas al mecanismo mostrado en el problema 6.33 para indicar el movimiento de electrones en cada etapa.

Problemas generales

6.35 El 2-cloro-2-metilpropano reacciona con agua en tres pasos para producir 2-metil-2-propanol. El primer paso es más lento que el segundo, el cual a su vez es mucho más

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

lento que el tercero. La reacción sucede lentamente a temperatura ambiente y la constante de equilibrio es cercana a 1.

$$H_3C-C(CH_3)_2-Cl \rightleftharpoons \left[H_3C-C^+(CH_3)_2 \xrightleftharpoons{H_2O} H_3C-C(CH_3)_2-O^+H_2 \right] \xrightleftharpoons{H_2O} H_3C-C(CH_3)_2-O-H + H_3O^+ + Cl^-$$

2-Cloro-2-metilpropano **2-Metil-2-propanol**

(a) Dé valores aproximados para $\Delta G^\ddagger$ y $\Delta G°$ que sean consistentes con la información anterior.

(b) Dibuje un diagrama de energía para la reacción, indicando todos los puntos de interés y asegurándose de que los niveles de energía relativos en el diagrama sean consistentes con la información dada.

6.36 ▲ Añada flechas curvas al mecanismo mostrado en el problema 6.35 para indicar el movimiento de electrones en cada paso.

6.37 La reacción del ion hidróxido con clorometano para producir metanol y ion cloruro es un ejemplo de un tipo de reacción general llamado *reacción de sustitución nucleofílica*:

$$HO^- + CH_3Cl \rightleftharpoons CH_3OH + Cl^-$$

El valor de $\Delta H°$ para la reacción es de −75 kJ/mol y el valor de $\Delta S°$ es de +54 J/(K · mol). ¿Cuál es el valor de $\Delta G°$ (en kJ/mol) a 298 K? ¿Es la reacción exotérmica o endotérmica? ¿Es exergónica o endergónica?

6.38 El ion metóxido (CH_3O^-) reacciona con bromoetano en una sola etapa de acuerdo con la siguiente ecuación.

$$CH_3\ddot{O}:^- + H_3C-CH_2Br \longrightarrow H_2C=CH_2 + CH_3OH + :\ddot{Br}:^-$$

Identifique los enlaces rotos y formados, y dibuje flechas curvas para representar el flujo de electrones durante la reacción.

6.39 ▲ El amoniaco reacciona con el cloruro de acetilo (CH_3COCl) para dar acetamida (CH_3CONH_2). Identifique los enlaces que se rompen y forman en cada paso de la reacción y dibuje flechas curvas para representar el flujo de electrones en cada paso.

$$H_3C-C(=O)-Cl \xrightarrow{:NH_3} H_3C-C(O^-)(Cl)-NH_3^+ \longrightarrow H_3C-C(=O)-NH_3^+ \longrightarrow$$

Cloruro de acetilo

$$\xrightarrow{:NH_3} H_3C-C(=O)-\ddot{N}H_2 + NH_4^+\ Cl^-$$

Acetamida

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

6.40 La molécula de α-terpinol que existe en la naturaleza se biosintetiza por una ruta que incluye el siguiente paso:

CH_3 H_3C $H_2\overset{+}{C}$ CH_3 → **Carbocatión isomérico** $\xrightarrow{H_2O}$ CH_3 H_3C H_3C OH

Carbocatión **α-Terpinol**

(a) Proponga una estructura probable para el carbocatión isomérico intermediario.
(b) Muestre el mecanismo de cada paso en la ruta biosintética, utilizando flechas curvas para indicar el flujo electrónico.

6.41 Pronostique el (los) producto(s) de cada una de las siguientes reacciones biológicas interpretando el flujo de electrones indicado por las flechas curvas:

(a) H_3C R′ R N S O C O⁻ HO CH_3 → ?

(b) H_3C OPO_3^{2-} O O⁻ OPP → ?

(c) $^{2-}O_3POCH_2$ H_3C H :Base N CO_2^- H N OH CH_3 → ?

6.42 En principio, la reacción del 2-metilpropeno con HBr podría llevar a una mezcla de dos bromuros de alquilo como productos de adición. Nómbrelos y dibuje sus estructuras.

6.43 Dibuje las estructuras de los dos carbocationes intermediarios que podrían formarse durante la reacción del 2-metilpropeno con HBr (problema 6.42). En el siguiente capítulo veremos que la estabilidad de los carbocationes depende del número de sustituyentes alquilo unidos al carbono cargado positivamente —cuanto más sustituyentes alquilo haya, más estable es el catión—. ¿Cuál de los dos carbocationes intermediarios que dibujó es el más estable?

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

El color rosa de las plumas de los flamencos es causada por la presencia de β-caroteno en la dieta de las aves, un polialqueno.

7 Alquenos: estructura y reactividad

Un **alqueno**, llamado a veces *olefina*, es un hidrocarburo que contiene un enlace doble carbono-carbono; los alquenos se encuentran de manera abundante en la naturaleza, por ejemplo, el etileno es una hormona de las plantas que induce la maduración de la fruta, y el α-pineno es el componente principal de la trementina. La vida por sí misma sería imposible sin alquenos como el β-caroteno, un compuesto que contiene 11 enlaces dobles. El β-caroteno, un pigmento naranja responsable del color de las zanahorias, es una valiosa fuente dietética de vitamina A y se piensa que ofrece alguna protección contra ciertos tipos de cáncer.

Etileno **α-Pineno**

β-Caroteno
(pigmento naranja y precursor de la vitamina A)

¿Por qué este capítulo? Los enlaces dobles carbono-carbono están presentes en la mayor parte de las moléculas orgánicas y biológicas, por lo que se requiere una buena comprensión de su comportamiento. En este capítulo estudiaremos algunas consecuencias de la estereoisomería de los alquenos y después nos enfocaremos en la más amplia y general clase de reacciones de los alquenos, la reacción de adición electrofílica.

7.1 Preparación industrial y usos de los alquenos

El etileno y el propileno, los alquenos más sencillos, son las dos sustancias químicas orgánicas más importantes que se producen en forma industrial. En todo el mundo se producen cada año aproximadamente 127 millones de toneladas métricas de etileno y 54 millones de toneladas métricas de propileno que se utilizan en la síntesis de polietileno, polipropileno, etilenglicol, ácido acético, acetaldehído y una multitud de otras sustancias **(figura 7.1)**.

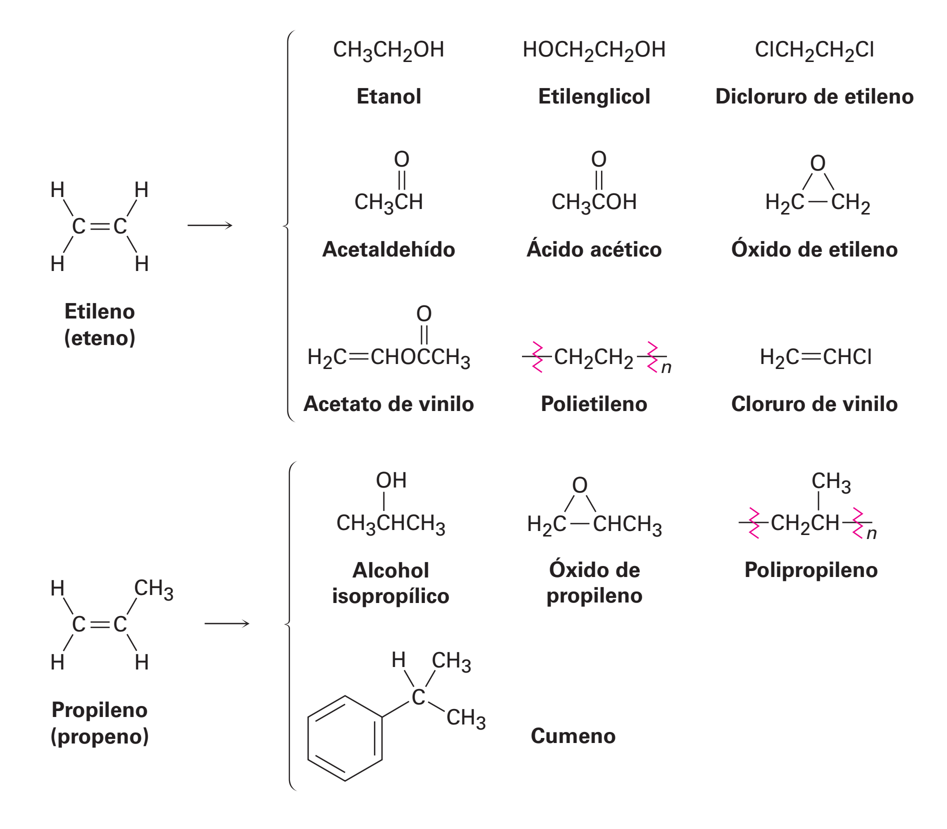


Figura 7.1 Compuestos obtenidos industrialmente a partir del etileno y del propileno.

El etileno, el propileno y el buteno son sintetizados en la industria por medio del craqueo térmico de los alcanos ligeros (C_2-C_8).

$$CH_3(CH_2)_nCH_3 \quad [n = 0\text{–}6]$$

$$\downarrow \text{850–900 °C, vapor}$$

$$H_2 + H_2C{=}CH_2 + CH_3CH{=}CH_2 + CH_3CH_2CH{=}CH_2$$

El craqueo térmico tiene lugar sin un catalizador a temperaturas hasta de 900 °C. El proceso exacto es complejo, aunque sin duda involucra reacciones por radicales. Las condiciones de la reacción a alta temperatura ocasionan el rompimiento homolítico espontáneo de enlaces C–C y C–H, con el resultado de la formación de fragmentos pequeños; por ejemplo, podríamos imaginar que una molécula de butano se separa

en dos radicales de etilo, cada uno de los cuales pierde un átomo de hidrógeno para generar dos moléculas de etileno.

$$CH_3CH_2{-}CH_2CH_3 \xrightarrow{900\ °C} \left[2\ H{-}\underset{H}{\overset{H}{C}}{-}\underset{H}{\overset{H}{C}}\cdot\right] \longrightarrow 2\ H_2C{=}CH_2 + H_2$$

El craqueo térmico es un ejemplo de una reacción que energéticamente está dominada por la entropía ($\Delta S°$) en lugar de la entalpía ($\Delta H°$) en la ecuación de energía libre $\Delta G° = \Delta H° - T\Delta S°$. Aunque la energía de disociación de enlace D para un enlace sencillo carbono-carbono es relativamente alta (alrededor de 370 kJ/mol) y el craqueo es endotérmico, el gran cambio positivo de entropía que resulta de la fragmentación de una molécula grande en varias piezas pequeñas, junto con la temperatura extremadamente alta, hace al término $T\Delta S°$ mayor que el término $\Delta H°$, con lo cual favorece la reacción de craqueo.

7.2 Cálculo del grado de insaturación

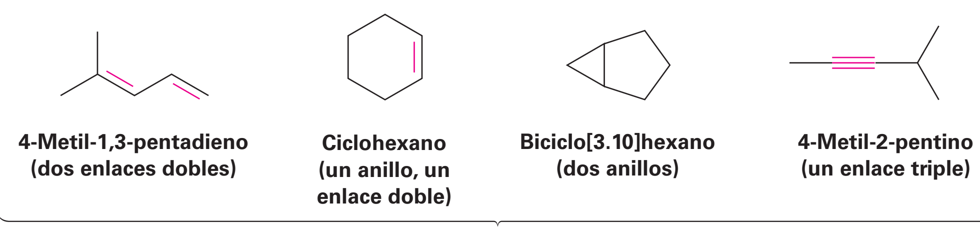
Debido a su enlace doble, un alqueno tiene menos hidrógenos que un alcano con el mismo número de carbonos —C_nH_{2n} contra C_nH_{2n+2} para un alcano— y es, por tanto, considerado como **insaturado**; por ejemplo, el etileno tiene la fórmula C_2H_4, mientras que el etano tiene la fórmula C_2H_6.

$$H_2C{=}CH_2 \qquad\qquad H_3C{-}CH_3$$

Etileno: C_2H_4 (menos hidrógenos, *insaturado*) — **Etano: C_2H_6 (más hidrógenos, *saturado*)**

En general, cada anillo o enlace doble en una molécula corresponde a una pérdida de dos hidrógenos a partir de la fórmula para alcanos —C_nH_{2n+2}. Conociendo esta relación es posible trabajar regresivamente en una fórmula molecular para calcular el **grado de insaturación** de una molécula; esto es, el número de anillos y/o enlaces múltiples presentes en la molécula.

Supongamos que queremos encontrar la estructura de un hidrocarburo desconocido; una determinación de la masa molecular del hidrocarburo desconocido produce un valor de 82 uma, la cual corresponde a una fórmula molecular de C_6H_{10}. Dado que el alcano saturado C_6 (hexano) tiene la fórmula C_6H_{14}, el compuesto desconocido tiene dos pares de hidrógenos menos ($H_{14} - H_{10} = H_4 = 2H_2$), y su grado de insaturación es dos, por tanto el compuesto desconocido contiene dos enlaces dobles, un anillo y un enlace doble, dos anillos o un enlace triple. Aún hay un largo camino que recorrer para establecer la estructura, pero el cálculo sencillo nos ha indicado bastante acerca de la molécula.



Pueden realizarse cálculos similares para compuestos que contengan otros elementos en lugar de sólo carbono e hidrógeno.

- **Compuestos organohalogenados (C, H, X, donde X = F, Cl, Br o I)** Un halógeno sustituyente actúa simplemente como reemplazo de un hidrógeno en una molécula orgánica, por lo que podemos sumar el número de halógenos e hidrógenos para obtener la fórmula del hidrocarburo equivalente a partir de la cual puede encontrarse el grado de insaturación; por ejemplo, la fórmula del organohalógeno $C_4H_6Br_2$ es equivalente a la fórmula del hidrocarburo C_4H_8 y por tanto, tiene un grado de insaturación.

Sustituya 2 Br por 2 H

$BrCH_2CH{=}CHCH_2Br$ = $HCH_2CH{=}CHCH_2H$

$C_4H_6Br_2$ = "C_4H_8" Una insaturación: un enlace doble

Añada

- **Compuestos organooxigenados (C, H, O)** El oxígeno forma dos enlaces, por lo que no se afecta la fórmula de un hidrocarburo equivalente y puede ser ignorado cuando se calcula el grado de insaturación. Usted puede convencerse de esto al ver lo que sucede cuando se inserta un átomo de oxígeno en un enlace de un alcano: C−C se vuelve C−O−C o C−H se vuelve C−O−H, y no hay cambio en el número de átomos de hidrógeno; por ejemplo, la fórmula C_5H_8O es equivalente a la fórmula del hidrocarburo C_5H_8 y por tanto tiene dos grados de insaturación.

O removido de aquí

$H_2C{=}CHCH{=}CHCH_2OH$ = $H_2C{=}CHCH{=}CHCH_2{-}H$

C_5H_8O = "C_5H_8" Dos insaturaciones: dos enlaces dobles

- **Compuestos organonitrogenados (C, H, N)** El nitrógeno forma tres enlaces, por lo que un compuesto organonitrogenado tiene un hidrógeno más que un hidrocarburo correspondiente; por tanto, restamos el número de nitrógenos al número de hidrógenos para obtener la fórmula del hidrocarburo equivalente. De nuevo, puede convencerse a sí mismo de esto al ver lo que sucede cuando se inserta un átomo de nitrógeno en un enlace de un alcano: C−C se vuelve C−NH−C, o C−H se vuelve $C{-}NH_2$, lo que significa que debe añadirse un átomo de hidrógeno adicional; por tanto, debemos restar este átomo de hidrógeno extra para obtener la fórmula del hidrocarburo equivalente, por ejemplo, la fórmula C_5H_9N es equivalente a C_5H_8 y por tanto tiene dos grados de insaturación.

Removido

C_5H_9N = "C_5H_8" Dos insaturaciones: un anillo y un enlace doble

Para resumir:

- **Sume** el número de **halógenos** al número de hidrógenos.
- **Ignore** el número de **oxígenos**.
- **Reste** el número de **nitrógenos** al número de hidrógenos.

Problema 7.1
Calcule el grado de insaturación de las siguientes fórmulas y después dibuje tantas estructuras como pueda para cada una:
(a) C_4H_8 **(b)** C_4H_6 **(c)** C_3H_4

Problema 7.2
Calcule el grado de insaturación de las siguientes fórmulas:
(a) C_6H_5N **(b)** $C_6H_5NO_2$ **(c)** $C_8H_9Cl_3$
(d) $C_9H_{16}Br_2$ **(e)** $C_{10}H_{12}N_2O_3$ **(f)** $C_{20}H_{32}ClN$

Problema 7.3
El diazepam comercializado como un medicamento contra la ansiedad con el nombre de Valium, tiene tres anillos, ocho enlaces dobles y la fórmula $C_{16}H_?ClN_2O$. ¿Cuántos hidrógenos tiene el diazepam? (Calcule la respuesta; no cuente los hidrógenos en la estructura.)

Diazepam

7.3 Nomenclatura de los alquenos

Los alquenos se nombran utilizando una serie de reglas similares a aquellas para los alcanos **(sección 3.4)**, con el sufijo *-eno* utilizado en lugar de *-ano* para identificar la familia. Hay tres pasos.

PASO 1
Nombre al hidrocarburo principal. Encuentre la cadena de carbonos más larga que contenga el enlace doble y nombre al compuesto adecuadamente, utilizando el sufijo *–eno*:

Nombrado como un *penteno* *NO* como un hexeno, ya que el enlace doble no está contenido en la cadena de seis carbonos

PASO 2
Numere los átomos de carbono en la cadena. Comience en el extremo más cercano al enlace doble o, si el enlace doble es equidistante de los dos extremos, comience en el extremo más cercano al primer punto de ramificación. Esta regla

asegura que los carbonos en el enlace doble reciban los números más bajos posibles.

$$\underset{6}{CH_3}\underset{5}{CH_2}\underset{4}{CH_2}\underset{3}{CH}{=}\underset{2}{CH}\underset{1}{CH_3} \qquad \underset{1}{CH_3}\underset{2}{\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}H}\underset{3}{CH}{=}\underset{4}{CH}\underset{5}{CH_2}\underset{6}{CH_3}$$

PASO 3

Escriba el nombre completo. Nombre los sustituyentes de acuerdo con sus posiciones en la cadena y enlístelos en orden alfabético. Indique la posición del enlace doble dando el número del primer carbono del alqueno y posicione el número directamente antes que el nombre del hidrocarburo principal. Si se presenta más de un enlace doble, indique la posición de cada uno y utilice los sufijos *-dieno*, *-trieno* y así sucesivamente.

$$\underset{6}{CH_3}\underset{5}{CH_2}\underset{4}{CH_2}\underset{3}{CH}{=}\underset{2}{CH}\underset{1}{CH_3} \qquad \underset{1}{CH_3}\underset{2}{\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}H}\underset{3}{CH}{=}\underset{4}{CH}\underset{5}{CH_2}\underset{6}{CH_3}$$

2-Hexeno **2-Metil-3-hexano**

$(CH_3CH_2)(\underset{5}{CH_3}\underset{4}{CH_2}\underset{3}{CH_2})\overset{2}{C}{=}\overset{1}{C}H_2$ $\qquad$ $\underset{1}{H_2C}{=}\underset{2}{\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}}{-}\underset{3}{CH}{=}\underset{4}{CH_2}$

2-Etil-1-penteno **2-Metil-1,3-butadieno**

También debemos notar que la IUPAC cambió sus recomendaciones de nomenclatura en 1993 para colocar el número que indica la posición del enlace doble inmediatamente antes del sufijo *-eno* en lugar de antes del nombre del hidrocarburo principal: por ejemplo, but-2-eno en lugar de 2-buteno; sin embargo, este cambio no ha sido totalmente aceptado por la comunidad de químicos, por lo que nos quedaremos con la nomenclatura antigua, que se usa ampliamente. Sin embargo, esté consciente de que ocasionalmente puede encontrarse con el nuevo sistema.

$$\underset{7}{CH_3}\underset{6}{CH_2}\underset{5}{\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}H}\underset{4}{CH}{=}\underset{3}{CH}\underset{2}{\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}H}\underset{1}{CH_3} \qquad \underset{1}{H_2C}{=}\underset{2}{CH}\underset{3}{\overset{CH_2CH_2CH_3}{\overset{|}{C}}H}\underset{4}{CH}{=}\underset{5}{CH}\underset{6}{CH_3}$$

Antiguo sistema de nomenclatura:	**2,5-Dimetil-3-hepteno**	**3-Propil-1,4-hexadieno**
(Nuevo sistema de nomenclatura:	**2,5-Dimetilhept-3-eno**	**3-Propilhexa-1,4-dieno)**

Los cicloalquenos se nombran de manera similar a los alquenos de cadena abierta pero, debido a que no hay un extremo de la cadena en donde iniciar, numeramos a los cicloalquenos de tal manera que el enlace doble esté entre C1 y C2 y el primer sustituyente tenga un número lo más bajo posible. Nótese que no es necesario indicar la posición del enlace doble en el nombre porque siempre está entre C1 y C2. Al igual que con los alquenos de cadena abierta, las nuevas pero todavía no ampliamente

aceptadas reglas de nomenclatura, colocan los números que indican la posición inmediatamente antes del sufijo en un dieno.

1-Metilciclohexeno

1,4-Ciclohexadieno
(Nuevo: Ciclohexa-1,4-dieno)

1,5-Dimetilciclopenteno

Por razones históricas, hay algunos alquenos cuyos nombres están firmemente establecidos en el uso común pero no conforme a las reglas, por ejemplo, el alqueno derivado a partir del etano debería llamarse *eteno*, pero el nombre *etileno* ha sido utilizado por tanto tiempo que lo ha aceptado la IUPAC. La tabla 7.1 enlista varios nombres de compuestos que se utilizan frecuentemente y que son reconocidos por la IUPAC. Nótese también que un sustituyente $=CH_2$ se llama **grupo metileno**, un sustituyente $H_2C{=}CH{-}$ se llama **grupo vinilo** y un sustituyente $H_2C{=}CHCH_2{-}$ se llama **grupo alilo.**

$H_2C{=}$ **Un grupo metileno** | $H_2C{=}CH{-}$ **Un grupo vinilo** | $H_2C{=}CH{-}CH_2{-}$ **Un grupo alilo**

Tabla 7.1 Nombres comunes de algunos alquenos

Compuesto	Nombre sistemático	Nombre común
$H_2C{=}CH_2$	Eteno	Etileno
$CH_3CH{=}CH_2$	Propeno	Propileno
$CH_3C(CH_3){=}CH_2$	2-Metilpropeno	Isobutileno
$H_2C{=}C(CH_3){-}CH{=}CH_2$	2-Metil-1,3-butadieno	Isopreno

Problema 7.4

Dé los nombres IUPAC para los siguientes compuestos:

(a) $H_2C{=}CHCH(CH_3)C(CH_3)_2CH_3$ (H₃C sobre el C-3; dos CH_3 sobre el C-4)

(b) $CH_3CH_2CH{=}C(CH_3)CH_2CH_3$

(c) $CH_3CH{=}CHCH(CH_3)CH{=}CHCH(CH_3)CH_3$

(d) $CH_3CH_2CH_2CH{=}CHCH(CH_3CHCH_2CH_3)CH_2CH_3$

Problema 7.5

Dibuje las estructuras correspondientes a los siguientes nombres IUPAC:

(a) 2-Metil-1,5-hexadieno
(b) 3-Etil-2,2-dimetil-3-hepteno
(c) 2,3,3-Trimetil-1,4,6-octatrieno
(d) 3,4-Diisopropil-2,5-dimetil-3-hexeno

Problema 7.6

Nombre los siguientes cicloalquenos:

(a) CH_3, CH_3 **(b)** CH_3, CH_3 **(c)** $CH(CH_3)_2$

Problema 7.7

Cambie los siguientes nombres antiguos por los nuevos, nombres posteriores a 1993, y dibuje la estructura de cada compuesto:

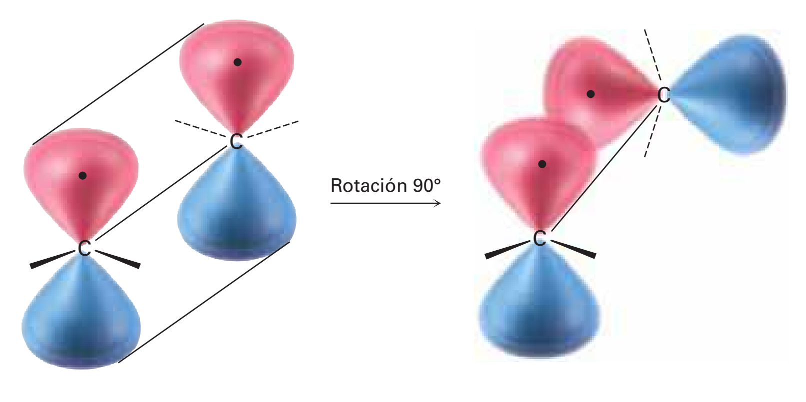
(a) 2,5,5-Trimetil-2-hexeno **(b)** 2,3-Dimetil-1,3-ciclohexadieno

7.4 Isomería cis-trans en alquenos

En el capítulo 1 vimos que el enlace doble carbono-carbono puede describirse de dos maneras. En el lenguaje de enlace de valencia **(sección 1.8)**, los carbonos presentan hibridación sp^2 y tienen tres orbitales híbridos equivalentes que están en un plano con ángulos de 120° uno del otro. Los carbonos forman un enlace σ por un traslape frontal de los orbitales híbridos sp^2 y un enlace π por traslape lateral de los orbitales no híbridos p orientados perpendicularmente al plano sp^2, tal como se muestra en la figura 1.14 en la página 14.

En el lenguaje del orbital molecular **(sección 1.11)**, la interacción entre los orbitales p lleva a un orbital molecular π de enlace y a uno de antienlace. El OM π de enlace no tiene un nodo entre los núcleos y resulta a partir de la combinación de los lóbulos del orbital p con el mismo signo algebraico. El OM π de antienlace tiene un nodo entre los núcleos y resulta a partir de la combinación de los lóbulos con diferentes signos algebraicos, tal como se muestra en la figura 1.18, página 21.

Aunque en esencia es posible la rotación libre entre los enlaces sencillos **(sección 3.6)**, no es verdad lo mismo en los enlaces dobles. Para que ocurra la rotación alrededor de un enlace doble, debe romperse y volver a formarse el enlace π **(figura 7.2)**; por tanto, la barrera para la rotación de un enlace doble debe ser por lo menos tan grande como la fuerza del mismo enlace π, un estimado de 350 kJ/mol (84 kcal/mol). Recuérdese que la barrera para una rotación del enlace en el etano es de sólo 12 kJ/mol.



Enlace π (los orbitales p son paralelos) **Enlace π roto después de la rotación (los orbitales p son perpendiculares)**

Figura 7.2 El enlace π debe romperse para que ocurra la rotación alrededor del enlace doble carbono-carbono.

La ausencia de rotación alrededor de los enlaces dobles carbono-carbono tiene algo más que sólo interés teórico, también tiene consecuencias químicas. Imagínese la

situación para un alqueno disustituido como el 2-buteno. (*Disustituido* significa que dos sustituyentes distintos al hidrógeno están enlazados a los carbonos que forman el enlace doble.) Los dos grupos metilo en el 2-buteno pueden estar en el mismo lado o en lados opuestos del enlace doble, una situación similar a la de los cicloalcanos disustituidos **(sección 4.2)**.

Dado que no tiene lugar la rotación del enlace, los dos 2-butenos no pueden interconvertirse espontáneamente, porque son compuestos aislables distintos. Al igual que con los cicloalcanos disustituidos, podemos llamar a tales compuestos *estereoisómeros cis-trans*. El compuesto con los sustituyentes en el mismo lado del enlace doble se llama *cis*-2-buteno y el isómero con sustituyentes en lados opuestos es *trans*-2-buteno **(figura 7.3)**.

Figura 7.3 Isómeros cis y trans del 2-buteno. El isómero cis tiene los dos grupos metilo en el mismo lado del enlace doble y el isómero trans tiene los dos grupos metilo en lados opuestos.

La isomería cis-trans no está limitada a alquenos disustituidos, ya que puede ocurrir en cualquier sitio donde ambos carbonos en el enlace doble estén unidos a dos grupos diferentes; sin embargo, si uno de los carbonos en el enlace doble está unido a dos grupos idénticos no es posible la isomería cis-trans **(figura 7.4)**.

Figura 7.4 El requerimiento para la isomería cis-trans en alquenos. No pueden existir isómeros cis-trans en los compuestos que tienen uno de sus carbonos enlazados a dos grupos idénticos, y sólo son posibles los isómeros cis-trans cuando ambos carbonos están enlazados a dos grupos distintos.

Problema 7.8

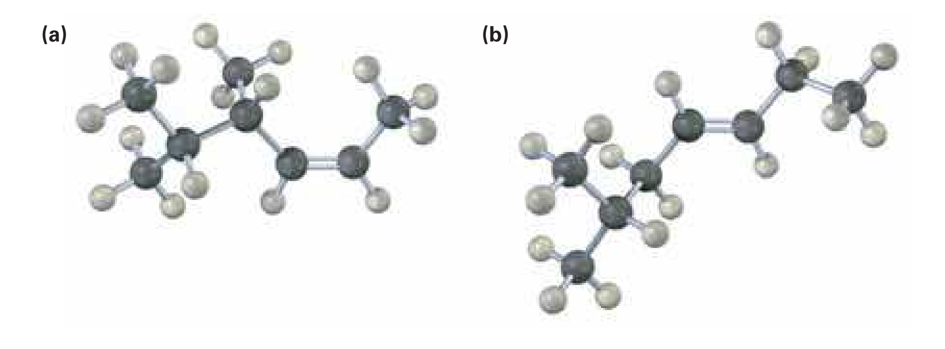
El atractivo sexual de la mosca doméstica común es un alqueno llamado cis-9-tricoseno. Dibuje su estructura. (Tricosano es el alcano de cadena lineal $C_{23}H_{48}$.)

Problema 7.9

¿Cuáles de los siguientes compuestos pueden existir como pares de isómeros cis-trans? Dibuje cada par cis-trans e indique la geometría de cada isómero:

(a) $CH_3CH{=}CH_2$ **(b)** $(CH_3)_2C{=}CHCH_3$
(c) $CH_3CH_2CH{=}CHCH_3$ **(d)** $(CH_3)_2C{=}C(CH_3)CH_2CH_3$
(e) $ClCH{=}CHCl$ **(f)** $BrCH{=}CHCl$

Problema 7.10
Nombre los siguientes alquenos, incluyendo la designación cis o trans:



7.5 Estereoquímica de alquenos y la designación *E,Z*

El sistema de nomenclatura cis-trans utilizado en la sección previa sólo funciona con alquenos disustituidos —compuestos que tienen dos sustituyentes distintos al hidrógeno en el enlace doble—. Con enlaces dobles trisustituidos y tetrasustituidos, se necesita un método más general para describir la geometría del enlace doble. (*Trisustituido* significa tres sustituyentes distintos al hidrógeno en el enlace doble; *tetrasustituido* significa cuatro sustituyentes distintos al hidrógeno.)

El método utilizado para describir la estereoquímica de los alquenos es denominado **sistema *E*,*Z*** de nomenclatura y emplea las mismas reglas de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog dadas en la **sección 5.5** para especificar la configuración de un centro quiral. Repasemos brevemente las reglas de secuencia y luego veamos de qué manera se usan para especificar la geometría de enlace doble. Para un repaso adicional, puede volver a leer la **sección 5.5**.

IDEAS *clave*

Pruebe sus conocimientos de las Ideas clave, respondiendo a los ejercicios al final del capítulo marcados con ▲.

REGLA 1
Considere por separado los carbonos del enlace doble, identifique los dos sustituyentes directamente unidos y clasifíquelos de acuerdo con el número atómico del primer átomo en cada uno. Un átomo con un número atómico más alto recibe una mayor prioridad que un átomo con un número atómico más bajo.

REGLA 2
Si no se puede alcanzar una decisión al clasificar los primeros átomos en los dos sustituyentes, busque en los segundos, terceros o cuartos átomos alejados de los carbonos del enlace doble hasta que encuentre la primera diferencia.

REGLA 3
Los átomos con enlace múltiple son equivalentes al mismo número de átomos con enlace sencillo.

Una vez que los dos grupos están unidos a cada carbono doblemente enlazado, han sido clasificados como de mayor o menor prioridad, observe la molécula completa. Si los grupos con mayor prioridad en cada carbono están en el mismo lado del enlace

doble, se dice que el alqueno tiene **geometría *Z***, del alemán *zusammen*, que significa "juntos". Si los grupos con mayor prioridad están en lados opuestos, el alqueno tiene **geometría *E***, del alemán *entgegen*, que significa "opuestos".

Menor | Mayor
C=C
Mayor | Menor

Enlace doble *E*
(los grupos de mayor prioridad están en lados opuestos).

Mayor | Mayor
C=C
Menor | Menor

Enlace doble *Z*
(los grupos de mayor prioridad están en el mismo lado).

Para una práctica adicional, trabaje en cada uno de los siguientes ejemplos para que se convenza de que las asignaciones son correctas:

(*E*)-3-Metil-1,3-pentadieno

(*E*)-1-Bromo-2-isopropil-1,3-butadieno

(*Z*)-2-Hidroximetil-2-ácido butenoico

Ejemplo resuelto 7.1 Asignación de configuraciones *E* y *Z* a alquenos sustituidos

Asigne una configuración *E* o *Z* al enlace doble en el siguiente compuesto:

H, $CH(CH_3)_2$
C=C
H_3C, CH_2OH

Estrategia

Observe los dos sustituyentes conectados a cada carbono del enlace doble y determine sus prioridades utilizando las reglas de Cahn-Ingold-Prelog; después vea si los dos grupos con mayor prioridad están en el mismo lado o en lados opuestos del enlace doble.

Solución

El carbono de la izquierda tiene sustituyentes —H y $-CH_3$, de los cuales el $-CH_3$ recibe una mayor prioridad por la regla 1 de secuencia. El carbono de la derecha tiene sustituyentes $-CH(CH_3)_2$ y $-CH_2OH$, los cuales son equivalentes por la regla 1; sin embargo, por la regla 2 el $-CH_2OH$ recibe una mayor prioridad que el $-CH(CH_3)_2$, debido a que el sustituyente $-CH_2OH$ tiene un *oxígeno* como el segundo átomo más alto, pero el $-CH(CH_3)_2$ tiene un *carbono* como el segundo átomo

más alto. Los dos tienen grupos con mayor prioridad en el mismo lado del enlace doble, por lo que asignamos una configuración *Z*.

Bajo — H, $CH(CH_3)_2$ — Bajo
(C, C, H enlazados a este carbono)

C=C

Alto — H_3C, CH_2OH — Alto
(O, H, H enlazados a este carbono)

Configuración *Z*

Problema 7.11

¿Cuál miembro en cada uno de los siguientes conjuntos tiene una mayor prioridad?

(a) $-H$ o $-CH_3$
(b) $-Cl$ o $-CH_2Cl$
(c) $-CH_2CH_2Br$ o $-CH{=}CH_2$
(d) $-NHCH_3$ o $-OCH_3$
(e) $-CH_2OH$ o $-CH{=}O$
(f) $-CH_2OCH_3$ o $-CH{=}O$

Problema 7.12

Clasifique los siguientes conjuntos de sustituyentes de acuerdo con las reglas de secuencia:

(a) $-CH_3$, $-OH$, $-H$, $-Cl$
(b) $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH{=}CH_2$, $-CH_2OH$
(c) $-CO_2H$, $-CH_2OH$, $-C{\equiv}N$, $-CH_2NH_2$
(d) $-CH_2CH_3$, $-C{\equiv}CH$, $-C{\equiv}N$, $-CH_2OCH_3$

Problema 7.13

Asigne configuración *E* o *Z* a los siguientes alquenos:

(a) H_3C, CH_2OH / C=C / CH_3CH_2, Cl

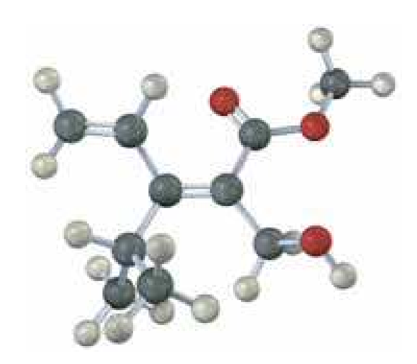
(b) Cl, CH_2CH_3 / C=C / CH_3O, $CH_2CH_2CH_3$

(c) CH_3-ciclopentilideno C=C, CO_2H, CH_2OH

(d) H, CN / C=C / H_3C, CH_2NH_2

Problema 7.14

Asigne estereoquímica (*E* o *Z*) al enlace doble en el siguiente compuesto y convierta la representación en una estructura de esqueleto (rojo = O):



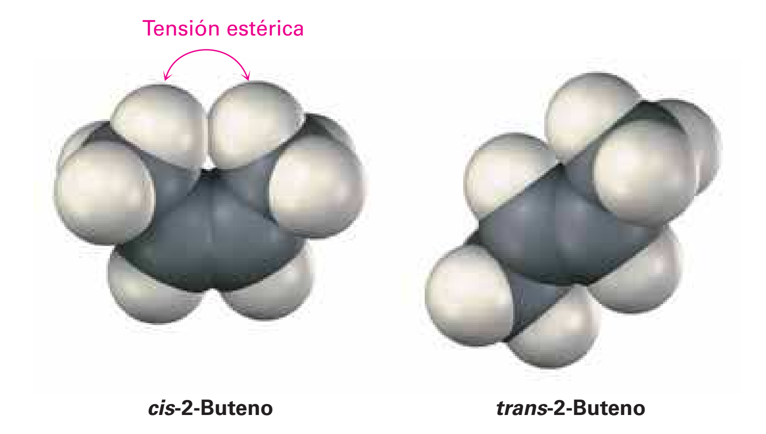
7.6 Estabilidad de alquenos

Aunque la interconversión cis-trans de los isómeros de alquenos no ocurre en forma espontánea, puede ser causada a menudo al tratar el alqueno con un catalizador ácido fuerte. Si interconvertimos al *cis*-2-buteno con *trans*-2-buteno y permitimos que se establezca el equilibrio, hallaremos que no tienen la misma estabilidad; el isómero trans es más estable que el isómero cis por 2.8 kJ/mol (0.66 kcal/mol) a temperatura ambiente, lo que lleva a una relación 76:24.

$$H(H_3C)C{=}C(H)CH_3 \underset{\text{ácido}}{\overset{\text{Catalizador}}{\rightleftharpoons}} H_3C(H)C{=}C(H)CH_3$$

Trans (76%) **Cis (24%)**

Los alquenos cis son menos estables que sus isómeros trans debido a la tensión estérica entre los dos sustituyentes más grandes en el mismo lado del enlace doble. Éste es el mismo tipo de interferencia estérica que vimos previamente en la conformación axial del metilciclohexano **(sección 4.7)**.



***cis*-2-Buteno** ***trans*-2-Buteno**

Aunque algunas veces es posible encontrar estabilidad relativa de isómeros de alquenos al establecer un equilibrio cis-trans a través de un tratamiento con un ácido fuerte, un método más general es aprovechar el hecho de que los alquenos experimenten una reacción de *hidrogenación* para obtener el alcano correspondiente al tratarlos con H_2 gaseoso en presencia de un catalizador como paladio o platino.

$$\text{trans-}CH_3CH{=}CHCH_3 \xrightarrow[\text{Pd}]{H_2} CH_3CH_2CH_2CH_3 \xleftarrow[\text{Pd}]{H_2} \text{cis-}CH_3CH{=}CHCH_3$$

***trans*-2-Buteno** **Butano** ***cis*-2-Buteno**

En la **figura 7.5** se muestran los diagramas de energía para las reacciones de hidrogenación de *cis*- y *trans*-2-buteno. Dado que el *cis*-2-buteno es menos estable que el *trans*-2-buteno por 2.8 kJ/mol, el diagrama de energía muestra el alqueno cis en un nivel de energía mayor; sin embargo, después de la reacción ambas curvas están en el mismo nivel de energía (butano); en consecuencia, $\Delta G°$ para la reacción del isómero cis debe ser mayor que $\Delta G°$ para la reacción del isómero trans por 2.8 kJ/mol. En otras palabras se libera más energía en la hidrogenación del isómero cis que del isómero trans debido a que el isómero cis tiene más energía al inicio.

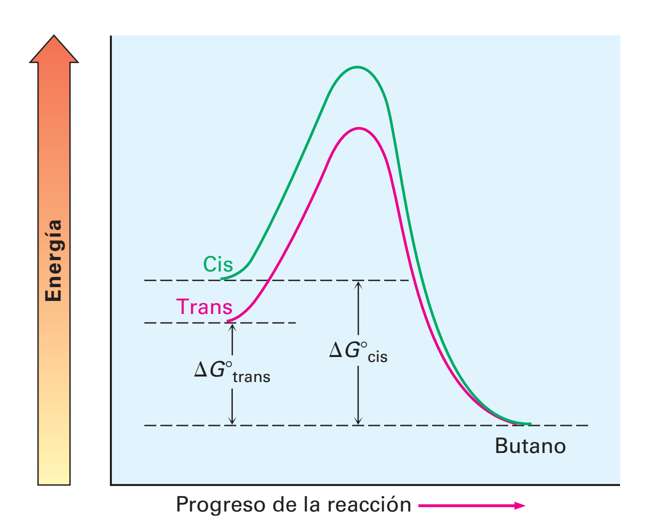


Figura 7.5 Diagrama de energía para la hidrogenación del *cis* y *trans*-2-buteno; el isómero cis es mayor en energía que el isómero trans por alrededor de 2.8 kJ/mol y, por tanto, libera más energía en la reacción.

Si midiéramos los llamados *calores de hidrogenación* ($\Delta H°_{hidrog}$) para los dos isómeros con enlace doble y hallásemos sus diferencias, podríamos determinar la estabilidad relativa de los isómeros cis y trans sin tener que medir una posición de equilibrio. Para el *cis*-2-buteno, $\Delta H°_{hidrog} = -120$ kJ/mol (−28.6 kcal/mol); para el isómero *trans*-2-buteno, $\Delta H°_{hidrog} = -116$ kJ/mol (−27.6 kcal/mol), una diferencia de 4 kJ/mol.

H_3C / CH_3 — C=C — H / H

Isómero cis
$\Delta H°_{hidrog}$ = −120 kJ/mol

H / CH_3 — C=C — H_3C / H

Isómero trans
$\Delta H°_{hidrog}$ = −116 kJ/mol

La diferencia de energía entre los isómeros del 2-buteno, calculada a partir de los calores de hidrogenación (4 kJ/mol), concuerda razonablemente bien con la diferencia de energía calculada a partir de la información de equilibrio, 2.8 kJ/mol, pero los números no son exactamente los mismos por dos razones: primera, probablemente existe algún error experimental, dado que los calores de hidrogenación son difíciles de medir con exactitud; segunda, los calores de la reacción y las constantes de equilibrio no miden exactamente lo mismo: los calores de las reacciones miden los cambios de entalpía $\Delta H°$, mientras que las constantes de equilibrio miden los cambios de energía libre, $\Delta G°$, por lo que cabría esperar una ligera diferencia entre los dos.

La tabla 7.2 enlista algunos datos representativos para la hidrogenación de diferentes alquenos, muestra que los alquenos se vuelven más estables con el incremento de sustitución. Como regla general, los alquenos siguen este orden de estabilidad:

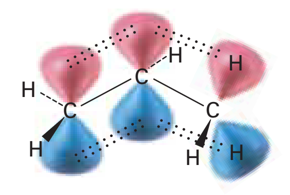
Tetrasustituido > Trisustituido > Disustituido > Monosustituido

$R_2C{=}CR_2$ > $R_2C{=}CHR$ > $RHC{=}CHR$ (cis) ≈ $RHC{=}CHR$ (trans) > $R_2C{=}CH_2$ … $RCH{=}CH_2$

El orden de estabilidad de los alquenos sustituidos se debe a la combinación de dos factores; uno es una interacción de estabilidad entre el enlace π C=C y los enlaces σ C−H adyacentes en los sustituyentes. En el lenguaje del enlace de valencia, se le llama **hiperconjugación** a la interacción, y como se muestra en la **figura 7.6**, en una descripción del orbital molecular hay un OM de enlace que se extiende sobre las agrupaciones de cuatro átomos C=C−C−H. A medida que estén presentes más sustituyentes en el enlace doble, hay más hiperconjugación y es más estable el alqueno.

Tabla 7.2 Calores de hidrogenación de algunos alquenos

		$\Delta H°_{hidrog}$	
Sustitución	**Alqueno**	**(kJ/mol)**	**(kcal/mol)**
Etileno	$H_2C{=}CH_2$	−137	−32.8
Monosustituido	$CH_3CH{=}CH_2$	−126	−30.1
Disustituido	$CH_3CH{=}CHCH_3$ (cis)	−120	−28.6
	$CH_3CH{=}CHCH_3$ (trans)	−116	−27.6
	$(CH_3)_2C{=}CH_2$	−119	−28.4
Trisustituido	$(CH_3)_2C{=}CHCH_3$	−113	−26.9
Tetrasustituido	$(CH_3)_2C{=}C(CH_3)_2$	−111	−26.6



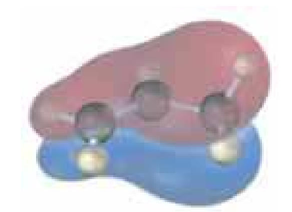


Figura 7.6 La hiperconjugación es una interacción de estabilización entre el enlace π C=C y los enlaces adyacentes σ C−H de los sustituyentes. Cuantos más sustituyentes haya, mayor es la estabilización del alqueno.

Un segundo factor que contribuye a la estabilidad del alqueno involucra las fuerzas de enlace. Un enlace entre un carbono sp^2 y un carbono sp^3 es algo más fuerte que un enlace entre dos carbonos sp^3, por tanto, en la comparación del 1-buteno y el 2-buteno, el isómero monosustituido tiene un enlace $sp^3{-}sp^3$ y un enlace $sp^3{-}sp^2$, mientras que el isómero disustituido tiene dos enlaces $sp^3{-}sp^2$. Los alquenos más sustituidos siempre tienen una mayor relación de enlaces $sp^3{-}sp^2$ y enlaces $sp^3{-}sp^3$ que los alquenos menos sustituidos y, por tanto, son más estables.

$sp^3{-}sp^2$ $sp^2{-}sp^3$

$CH_3{-}CH{=}CH{-}CH_3$

2-Buteno
(más estable)

$sp^3{-}sp^3$ $sp^3{-}sp^2$

$CH_3{-}CH_2{-}CH{=}CH_2$

1-Buteno
(menos estable)

Problema 7.15

Nombre los siguientes alquenos y diga cuál compuesto es más estable en cada par:

(a) $H_2C{=}CHCH_2CH_3$ o $H_2C{=}C(CH_3)CH_3$

(b) (H)(H₃C)C=C(H)(CH₂CH₂CH₃) o (H)(H₃C)C=C(CH₂CH₂CH₃)(H)

(c) 1-metilciclohexeno (CH₃) o 3-metilciclohexeno (CH₃)

7.7 Reacciones de adición electrofílica de alquenos

Antes de iniciar una descripción detallada de las reacciones de alquenos, repasemos brevemente algunas conclusiones del capítulo anterior. En la **sección 6.5** dijimos que los alquenos se comportan como nucleófilos (base de Lewis) en reacciones polares. El enlace doble carbono-carbono es rico en electrones y puede donar un par de electrones a un electrófilo (ácido de Lewis), por ejemplo, la reacción del 2-metilpropeno con HBr produce 2-bromo-2-metilpropano. Un estudio cuidadoso de ésta y otras reacciones similares realizado por Christopher Ingold y otros investigadores alrededor de 1930 llevaron a un mecanismo generalmente aceptado para las **reacciones de adición electrofílica**, que se muestra en la **figura 7.7**.

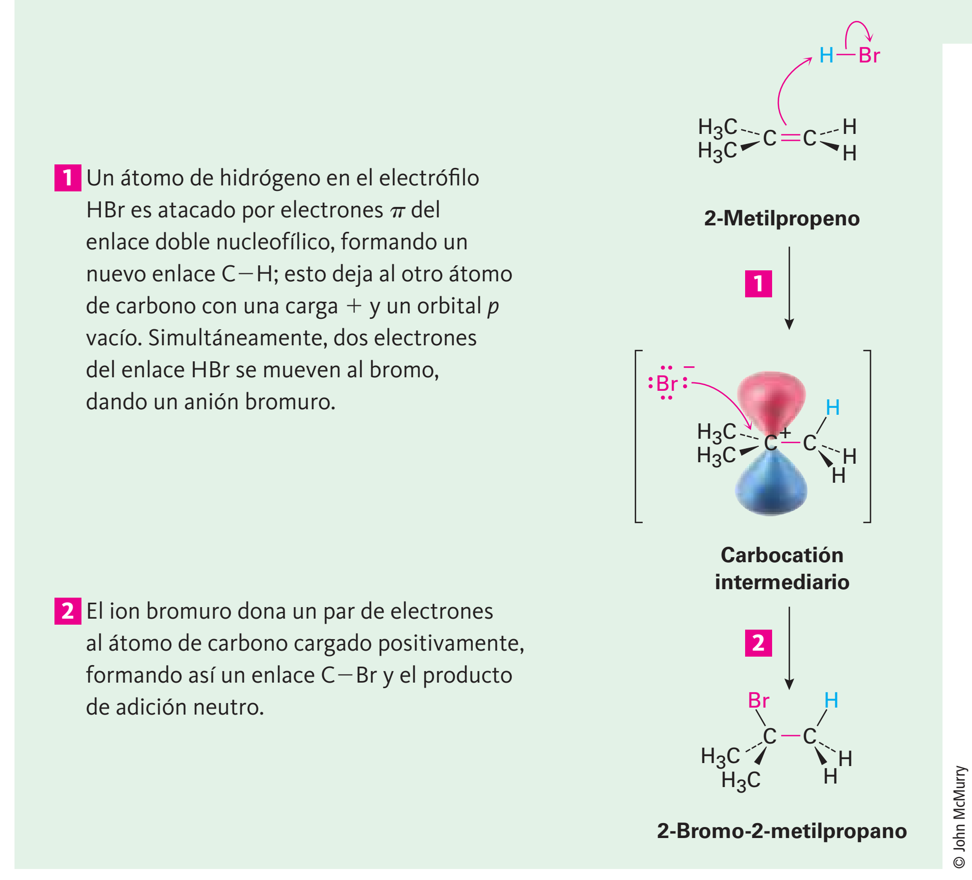


Figura 7.7 | MECANISMO

Mecanismo de la adición electrofílica de HBr al 2-metilpropeno; la reacción ocurre en dos etapas, protonación y adición de bromo, e involucra un carbocatión intermediario.

La reacción comienza con un ataque en el hidrógeno del electrófilo, HBr, por los electrones del enlace π nucleofílico. Como se muestra por la flecha curvada en la parte superior de la figura 7.7, dos electrones del enlace π forman un nuevo enlace σ entre el hidrógeno entrante y un carbono del alqueno. El carbocatión intermediario que resulta es por sí mismo un electrófilo, el cual puede aceptar un par de electrones del ion nucleofílico Br^- para formar un enlace C—Br y formar un producto de adición neutro.

El diagrama de energía para la reacción de adición electrofílica total **(figura 7.8)** tiene dos picos (estados de transición) separados por un valle (carbocatión intermediario). El nivel de energía del intermediario es mayor que el del alqueno inicial, pero la reacción como un todo es exergónica ($\Delta G°$ negativo). La primera etapa, es decir, la

protonación del alqueno para producir el catión intermediario, es relativamente lenta pero, una vez formado, el catión intermediario reacciona rápidamente para formar el producto final bromuro de alquilo. La velocidad relativa de las dos etapas está indicada en la figura 7.8 por el hecho de que $\Delta G^{\ddagger}_1$ es mayor que $\Delta G^{\ddagger}_2$.

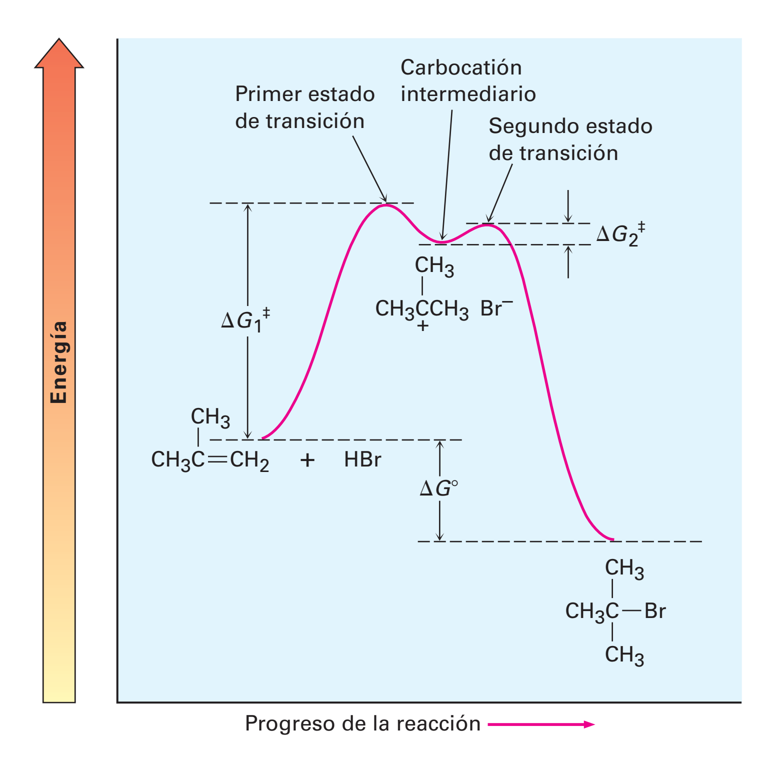


Figura 7.8 Diagrama de energía para la adición electrofílica de dos etapas del HBr a 2-metilpropeno; la primera etapa es más lenta que la segunda etapa.

La adición electrofílica a alquenos no sólo es exitosa con HBr, sino también con HCl y HI y H_2O. Nótese que el HI es generado usualmente en la mezcla de reacción al tratar al yoduro de potasio con ácido fosfórico y que es necesario un catalizador ácido fuerte para la adición de agua.

$$(CH_3)_2C{=}CH_2 + HCl \xrightarrow{\text{Éter}} CH_3{-}C(Cl)(CH_3){-}CH_3$$

2-Metilpropeno **2-Cloro-2-metilpropano (94%)**

$$CH_3CH_2CH_2CH{=}CH_2 \xrightarrow[H_3PO_4]{KI} CH_3CH_2CH_2CH(I)CH_3$$

1-Penteno **(HI)** **2-Yodopentano**

$$\text{1-Metilciclohexeno} \xrightarrow[H_2SO_4 \text{ catalizador}]{H_2O} \text{1-Metilciclohexanol (}CH_3\text{, }OH\text{)}$$

1-Metilciclohexeno **1-Metilciclohexanol**

Escritura de las reacciones orgánicas

Este es un buen momento para mencionar que algunas veces las ecuaciones de las reacciones orgánicas se escriben de diferentes maneras a fin de enfatizar puntos diferentes; por ejemplo, en la descripción de un proceso en el laboratorio, la reacción del 2-metilpropeno con HCl recién mostrada podría escribirse en el formato A + B → C para enfatizar que ambos reactivos son igualmente importantes para los propósitos de la descripción. Los disolventes y las notas acerca de las condiciones de la reacción, como la temperatura, están escritas tanto arriba como debajo de la flecha de la reacción.

$$(H_3C)_2C{=}CH_2 + HCl \xrightarrow[25\,°C]{\text{Éter}} CH_3{-}C(CH_3)_2{-}Cl$$

Disolvente

2-Metilpropeno **2-Cloro-2-metil-propano**

De manera alterna, podemos escribir la misma reacción en un formato que enfatice que el 2-metilpropeno es el reactivo cuya química es de mayor interés. El segundo reactivo, HCl, está posicionado encima de la flecha de la reacción junto con las notas acerca del disolvente y las condiciones de la reacción.

Reactivo

$$(H_3C)_2C{=}CH_2 \xrightarrow[\text{Éter, } 25\,°C]{HCl} CH_3{-}C(CH_3)_2{-}Cl$$

2-Metilpropeno Disolvente **2-Cloro-2-metil-propano**

En la descripción de procesos biológicos, la reacción se escribe usualmente para mostrar sólo la estructura del reactivo principal y el producto, mientras se abrevian las estructuras de varios “reactivos” biológicos y productos secundarios utilizando una flecha curvada que intersecta la flecha recta de la reacción. Como vimos en la **sección 6.11**, la reacción de la glucosa con ATP para dar glucosa 6-fosfato más ADP sería escrita como

$$\text{Glucosa} \xrightarrow[\text{Hexoquinasa}]{\text{ATP} \curvearrowright \text{ADP}} \text{Glucosa 6-fosfato}$$

(Glucosa: $HOCH_2$, HO, HO, OH, OH; Glucosa 6-fosfato: $^{2-}O_3POCH_2$, HO, HO, OH, OH)

Glucosa **Glucosa 6-fosfato**

7.8 Orientación de las adiciones electrofílicas: regla de Markovnikov

IDEAS *clave*

Pruebe sus conocimientos de las Ideas clave, respondiendo los ejercicios al final del capítulo marcados con ▲.

Obsérvese con cuidado las reacciones mostradas en la sección previa; en cada caso, un alqueno sustituido asimétrico ha dado un producto de adición individual, en lugar de la mezcla que cabría esperarse. Por ejemplo, el 2-metilpropeno *puede* reaccionar con HCl para dar 2-cloro-2-metil-propano y 1-cloro-2-metil-propano, pero no es así. Sólo da 2-cloro-2-metilpropano como producto único. Del mismo modo, invariablemente este es el caso, en las reacciones biológicas de adición de alquenos que sólo forman un producto único y decimos que tales reacciones son **regioespecíficas** cuando sólo ocurre una de las dos posibles orientaciones de la adición.

$$(CH_3)_2C{=}CH_2 + HCl \longrightarrow CH_3C(Cl)(CH_3)CH_3 \quad \left[CH_3CH(CH_3)CH_2Cl \right]$$

2-Metilpropeno — **2-Cloro-2-metil-propano (Producto único)** — [**1-Cloro-2-metil-propano (No formado)**]

Después de haber observado los resultados de muchas de estas reacciones, el químico ruso Vladimir Markovnikov propuso en 1869 lo que se conocería como **regla de Markovnikov**.

Regla de Markovnikov

En la adición de HX a un alqueno, el H se enlaza al carbono con menos sustituyentes alquilo y el X se enlaza al carbono con más sustituyentes alquilo.

$$(CH_3)_2C{=}CH_2 + HCl \xrightarrow{\text{Éter}} CH_3{-}C(Cl)(CH_3){-}CH_3$$

2 grupos alquilo en este carbono (C con los dos CH_3); Ningún grupo alquilo en este carbono (CH_2)

2-Metilpropeno — **2-Cloro-2-metilpropano**

$$\text{1-Metilciclohexeno} + HBr \xrightarrow{\text{Éter}} \text{1-Bromo-1-metilciclohexano}$$

2 grupos alquilo en este carbono (C con CH_3); 1 grupo alquilo en este carbono (C con H)

1-Metilciclohexeno — **1-Bromo-1-metilciclohexano**

Cuando ambos átomos de carbono del doble enlace tienen el mismo grado de sustitución, se forma una mezcla de productos de adición.

1 grupo alquilo en este carbono — 1 grupo alquilo en este carbono

$CH_3CH_2CH{=}CHCH_3 + HBr \xrightarrow{\text{Éter}} CH_3CH_2CH_2CH(Br)CH_3 + CH_3CH_2CH(Br)CH_2CH_3$

2-Penteno — **2-Bromopentano** — **3-Bromopentano**

Dado que los carbocationes están involucrados como intermediarios en estas reacciones electrofílicas, puede modificarse la regla de Markovnikov de la siguiente manera.

Regla de Markovnikov (modificada)

En la adición de HX a un alqueno, se forma como intermediario el carbocatión más sustituido en lugar del menos sustituido.

Por ejemplo, la adición de H^+ al 2-metilpropeno produce el carbocatión *terciario* intermediario en lugar del carbocatión primario alternativo y la adición al 1-metilciclohexeno produce un catión terciario en lugar de uno secundario. ¿Por qué sucede esto?

$(CH_3)_2C{=}CH_2 + HCl$ (**2-Metilpropeno**) →

$[CH_3-\overset{+}{C}(CH_3)-CH_2H]$ **Carbocatión *ter*-butilo (terciario)** $\xrightarrow{Cl^-}$ $CH_3-C(Cl)(CH_3)-CH_3$ **2-Cloro-2-metilpropano**

✗ $[CH_3-CH(CH_3)-\overset{+}{C}H_2]$ **Carbocatión de isobutilo (primario)** $\xrightarrow{Cl^-}$ $CH_3-CH(CH_3)-CH_2Cl$ **1-Cloro-2-metilpropano** ***(No formado)***

1-Metilciclohexeno + HBr →

(Un carbocatión terciario) $\xrightarrow{Br^-}$ **1-Bromo-1-metilciclohexano**

✗ **(Un carbocatión secundario)** $\xrightarrow{Br^-}$ **1-Bromo-2-metilciclohexano** ***(No formado)***

Ejemplo resuelto 7.2 Pronóstico del producto de una reacción de adición electrofílica

¿Qué producto esperaría de la reacción de HCl con 1-etilciclopenteno?

$$\text{(1-etilciclopenteno)}-CH_2CH_3 + HCl \longrightarrow ?$$

Estrategia

Cuando resuelva un problema en el que se le pida que pronostique el producto de una reacción, comience observando el (los) grupo(s) funcional(es) en los reactivos y decida qué tipo de reacción es probable que ocurra. En el ejemplo presente, el reactivo es un alqueno que probablemente experimentará una reacción de adición electrofílica con HCl. A continuación, recuerde lo que sabe acerca de las reacciones de adición electrofílica y utilice su conocimiento para pronosticar el producto. Usted sabe que las reacciones de adición electrofílica siguen la regla de Markovnikov, por lo que el H^+ se añadirá al carbono del enlace doble que tiene un grupo alquilo (C2 en el anillo) y el Cl se añadirá al carbono del enlace doble que tiene dos grupos alquilo (C1 en el anillo).

Solución

El producto esperado es el 1-cloro-1 etilciclopentano.

2 grupos alquilo en este carbono

CH_2CH_3 + HCl ⟶ (ciclopentano con CH_2CH_3 y Cl en C1)

1 grupo alquilo en este carbono

1-Cloro-1-etilciclopentano

Ejemplo resuelto 7.2 Síntesis de un compuesto específico

¿Con cuál alqueno empezaría para preparar el siguiente halogenuro de alquilo? Podría haber más de una posibilidad.

$$? \longrightarrow CH_3CH_2\overset{Cl}{\underset{CH_3}{C}}CH_2CH_2CH_3$$

Estrategia

Cuando resuelva un problema en el que le pregunten cómo preparar un producto dado, *siempre trabaje hacia atrás.* Observe el producto, identifique el (los) grupo(s) funcional(es) que contenga y pregúntese: "¿cómo puedo preparar ese grupo funcional?". En el ejemplo presente, el producto es un cloruro de alquilo terciario, el cual puede ser preparado por la reacción de un alqueno con HCl. El átomo de carbono que porta el átomo –Cl en el producto deber ser uno de los carbonos del enlace doble en el reactivo. Dibuje y evalúe las posibilidades.

Solución
Hay tres posibilidades, de las cuales cualquiera podría dar el producto deseado de acuerdo con las reglas de Markovnikov.

$CH_3CH{=}C(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ o $CH_3CH_2C(CH_3){=}CHCH_2CH_3$ o $CH_3CH_2C({=}CH_2)CH_2CH_2CH_3$

$\xrightarrow{HCl}$

$CH_3CH_2C(Cl)(CH_3)CH_2CH_2CH_3$

Problema 7.16
Pronostique los productos de las siguientes reacciones:

(a) Ciclohexeno $\xrightarrow{HCl}$?

(b) $CH_3C(CH_3){=}CHCH_2CH_3 \xrightarrow{HBr}$?

(c) $CH_3CH(CH_3)CH_2CH{=}CH_2 \xrightarrow[H_2SO_4]{H_2O}$?

(Ocurre adición de H_2O.)

(d) Metilenciclohexano ($=CH_2$) $\xrightarrow{HBr}$?

Problema 7.17
¿Con cuáles alquenos empezaría para preparar los siguientes productos?

(a) Bromociclopentano (Br)

(b) Ciclohexano con CH_2CH_3 e I en el mismo carbono

(c) $CH_3CH_2CH(Br)CH_2CH_2CH_3$

(d) Ciclohexano con $CH(Cl)CH_3$

7.9 Estructura y estabilidad de los carbocationes

Para comprender por qué funciona la regla de Markovnikov, necesitamos aprender más acerca de la estructura y la estabilidad de los carbocationes, y acerca de la naturaleza general de las reacciones y de los estados de transición. El primer punto por explorar involucra la estructura.

Una gran cantidad de evidencia ha mostrado que los carbocationes son planos; como se indica en la **figura 7.9**, el carbono trivalente tiene hibridación sp^2 y los tres sustituyentes están orientados hacia las esquinas de un triángulo equilátero. Debido a que sólo hay seis electrones de valencia en el carbono y los seis son utilizados en los tres enlaces σ, el orbital p que se extiende por encima y por debajo del plano está desocupado.

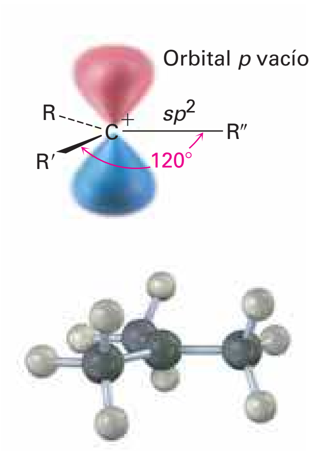
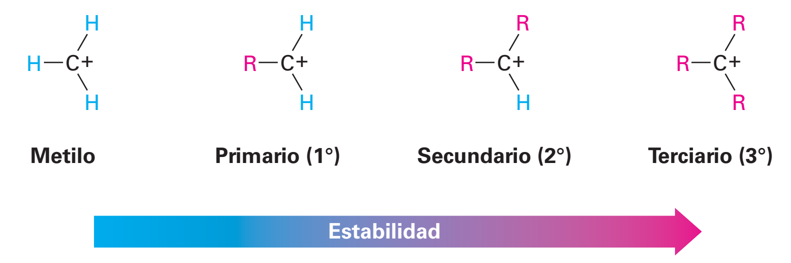


Figura 7.9 La estructura de un carbocatión. El carbono trivalente tiene hibridación sp^2 y tiene un orbital *p* vacío perpendicular al plano del carbono y tres grupos enlazados.

El segundo punto por explorar involucra la estabilidad del carbocatión. El 2-metilpropeno puede reaccionar con el H^+ para formar un carbocatión que tenga tres sustituyentes alquilo (ion terciario, 3°), o puede reaccionar para formar un carbocatión que tenga un sustituyente alquilo (un ion primario, 1°). Dado que el cloruro de alquilo terciario, 2-cloro-2-metilpropano, es el único producto observado, evidentemente está favorecida la formación del catión terciario sobre la formación del catión primario. De hecho, las mediciones termodinámicas muestran que la estabilidad de carbocationes aumenta con el incremento de la sustitución, por lo que el orden de estabilidad es terciario > secundario > primario > metilo.



Una manera de determinar la estabilidad del carbocatión es medir la cantidad de energía requerida para formar el cabocatión por la disociación del halogenuro de alquilo correspondiente, R−X → R^+ + :X^-. Como se muestra en la **figura 7.10**, los halogenuros de alquilo terciarios se disocian para dar carbocationes más fácilmente que los secundarios o primarios; como resultado, los carbocationes trisustituidos son más estables que los disustituidos, los cuales son más estables que los monosustituidos. La información en la figura 7.10 se tomó de las mediciones hechas en la fase gaseosa, pero se encuentra un orden de estabilidad similar para los carbocationes en disolución. Las entalpías de disociación son mucho menores en disolución debido a que los disolventes polares pueden estabilizar los iones, pero el orden de estabilidad de los carbocationes permanece igual.

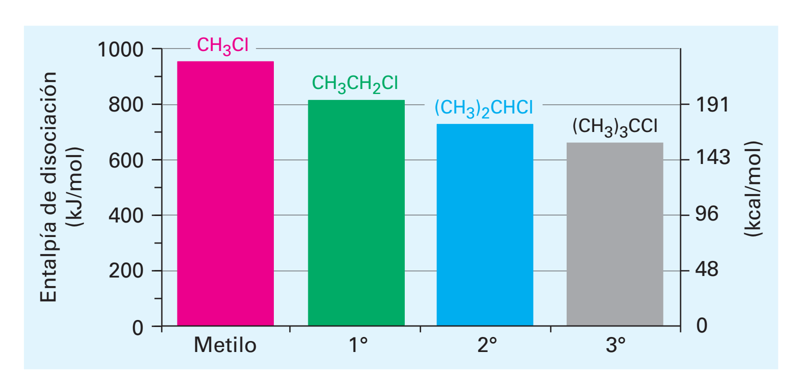


Figura 7.10 Una gráfica de la entalpía de disociación en función del patrón de sustitución para la disociación en la fase gaseosa de cloruros de alquilo para producir carbocationes. Los halogenuros del alquilo más sustituidos se disocian con más facilidad que los menos sustituidos.

¿Por qué los carbocationes más sustituidos son más estables que los menos sustituidos? Hay por lo menos dos razones y parte de la respuesta tiene que ver con los efectos inductivos, y otra parte está relacionada con la hiperconjugación. Los efectos inductivos, tratados en la **sección 2.1** en conexión con enlaces covalentes polares, resultan del desplazamiento de electrones en un enlace σ en respuesta a la electronegatividad de los átomos cercanos. En el presente ejemplo, los electrones de un grupo alquilo relativamente grande y más polarizable pueden desplazarse más fácilmente hacia una carga positiva vecina que el electrón de un hidrógeno; por tanto, cuantos más grupos alquilo estén enlazados a un carbono cargado positivamente, más densidad electrónica se desplaza hacia la carga y ocurre una mayor estabilización inductiva del catión **(figura 7.11)**.

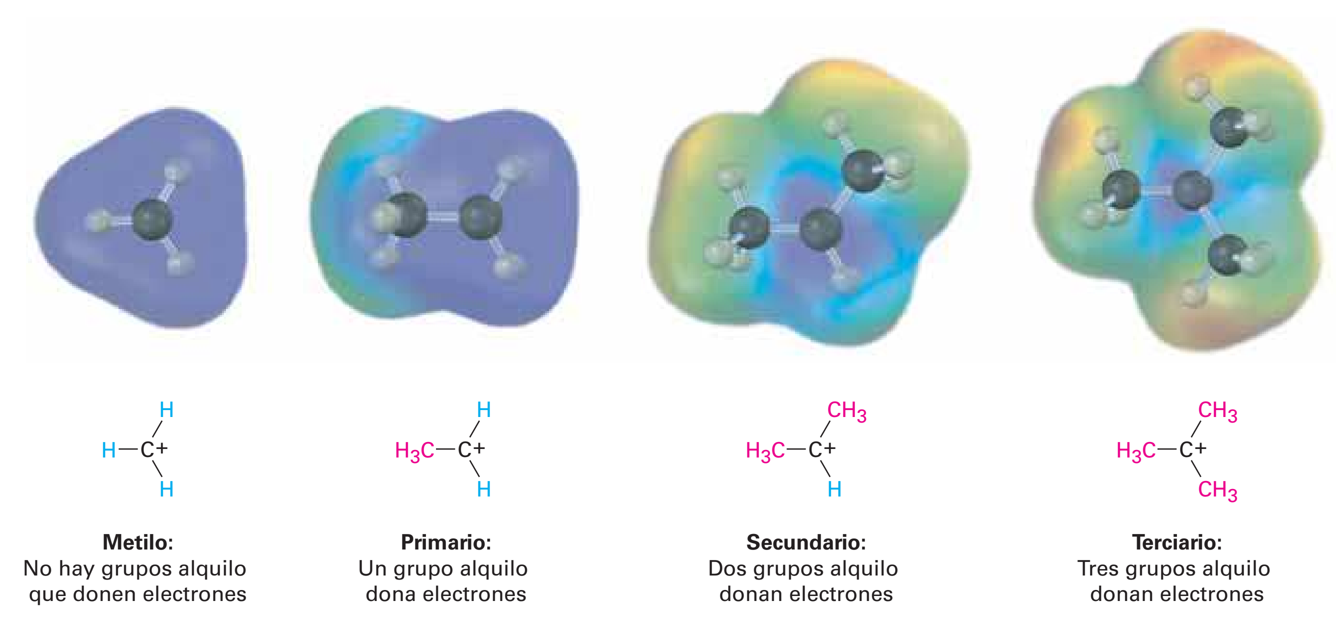


Figura 7.11 Una comparación de la estabilización inductiva para los carbocationes metilo, primarios, secundarios y terciarios. Cuantos más grupos alquilo estén enlazados al carbono cargado positivamente, más densidad electrónica se desplaza hacia la carga, haciendo al carbono cargado menos pobre en electrones (azul en los mapas de potencial electrostático).

La hiperconjugación, discutida en la **sección 7.6** en conexión con la estabilidad de los alquenos sustituidos, es la interacción de estabilización entre un orbital *p* vacío y los enlaces σ C—H apropiadamente orientados en los carbonos vecinos que son casi paralelos al orbital *p*. Cuanto más grupos alquilo haya en el carbocatión, hay mayores posibilidades para la hiperconjugación y es más estable el carbocatión. La **figura 7.12** muestra el orbital molecular para el carbocatión etilo, $CH_3CH_2^+$, e indica la diferencia entre el enlace C—H perpendicular al orbital *p* del catión y los dos enlaces C=H casi más paralelos al orbital *p* del catión. Sólo los enlaces C—H casi paralelos están orientados apropiadamente para tomar parte en la hiperconjugación.

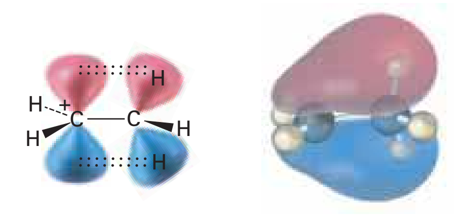


Figura 7.12 La estabilización del carbocatión etilo, $CH_3CH_2^+$, a través de la hiperconjugación. La interacción de los enlaces σ C—H vecinos con el orbital *p* vacío estabiliza el catión y disminuye su energía. El orbital molecular muestra que sólo los dos enlaces C—H casi paralelos al orbital *p* del catión están orientados apropiadamente para la hiperconjugación; el enlace C—H perpendicular al orbital *p* del catión no toma parte.

Problema 7.18

Muestre las estructuras de los carbocationes intermediarios que esperaría en las siguientes reacciones.

(a) $CH_3CH_2C(CH_3){=}CHCH(CH_3)CH_3 \xrightarrow{HBr}$?

(b) (ciclopentano)$=CHCH_3 \xrightarrow{HI}$?

Problema 7.19

Dibuje una estructura de esqueleto del siguiente carbocatión. Identifique si es primario, secundario o terciario y localice los átomos de hidrógeno que tienen una orientación apropiada para la hiperconjugación en la conformación mostrada.

7.10 El postulado de Hammond

Resumamos nuestros conocimientos de las reacciones de adición electrofílica hasta este punto. Sabemos que:

- **La adición electrofílica a un alqueno sustituido asimétricamente da el carbocatión intermediario más sustituido**. Un carbocatión más sustituido se forma con más rapidez que uno menos sustituido y, una vez formado, rápidamente va a formar el producto final.

- **Un carbocatión más sustituido es más estable que uno menos sustituido**. Esto es, el orden de estabilidad de los carbocationes es terciario > secundario > primario > metilo.

Lo que aún no hemos visto es cómo están relacionados estos dos puntos, ¿por qué la *estabilidad* del carbocatión intermediario afecta la *velocidad* con la que se forma y por tanto determina la estructura del producto final? Después de todo, la estabilidad del carbocatión está determinada por el cambio de energía libre $\Delta G°$, pero la velocidad de reacción está determinada por la energía de activación $\Delta G^{\ddagger}$, las dos cantidades no están relacionadas directamente.

Aunque no hay una relación cuantitativa sencilla entre la estabilidad del carbocatión intermediario y la velocidad de su formación, *hay* una relación intuitiva. Por lo general es verdad cuando comparamos dos reacciones similares, que el intermediario más estable se forma con más rapidez que el menos estable. En la **figura 7.13** se muestra de manera gráfica esta situación, donde el perfil de energía en el inciso (a) representa la situación típica más que el perfil en el inciso (b), esto es, las curvas para las dos reacciones similares no se cruzan entre sí.

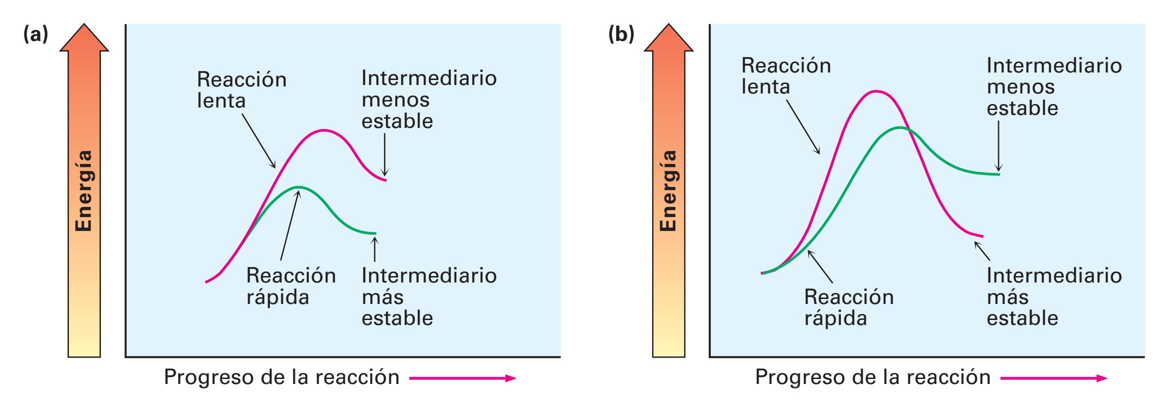


Figura 7.13 Diagramas de energía para dos reacciones similares en competencia. En **(a)**, la reacción más rápida produce el intermediario más estable. En **(b)**, la reacción más lenta produce el intermediario más estable. Las curvas que se muestran en **(a)** representan la situación típica.

Conocido como el **postulado de Hammond**, la explicación de la relación entre la velocidad de reacción y la estabilidad del intermediario va así: los estados de transición representan máximos de energía. Son complejos activados con alta energía que ocurren de forma temporal durante el curso de una reacción y de inmediato proceden a una especie más estable. Aunque en realidad no podemos observar los estados de transición debido a que no tienen un tiempo de vida finito, el postulado de Hammond dice que podemos tener una idea de una estructura particular del estado de transición al observar la estructura de la especie estable más cercana; por ejemplo, imagínese los dos casos mostrados en la **figura 7.14**. El perfil de la reacción en el inciso (a) muestra la curva de energía para una etapa endergónica de la reacción y el perfil en el inciso (b) muestra la curva para una etapa exergónica.

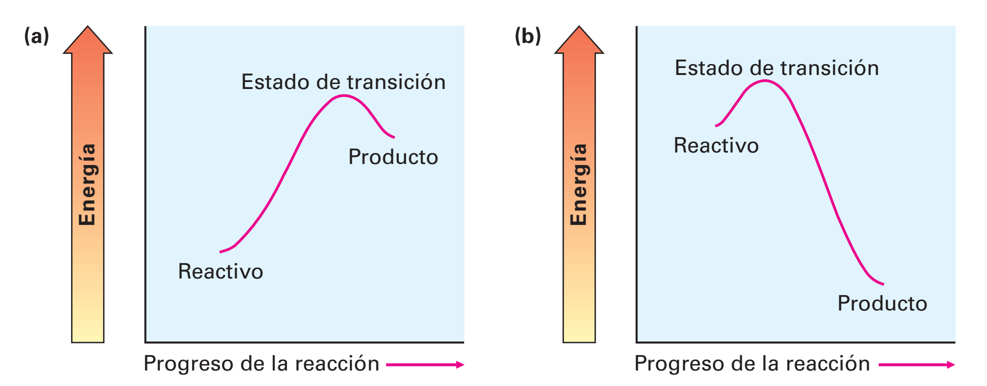


Figura 7.14 Diagramas de energía para las etapas endergónica y exergónica. **(a)** En una etapa endergónica son más cercanos los niveles de energía del estado de transición y del *producto*. **(b)** En una etapa exergónica son más cercanos los niveles de energía del estado de transición y del *reactivo*.

En una reacción endergónica (figura 7.14a), el nivel de energía del estado de transición es más cercano al del producto que al del reactivo. Dado que el estado de transición es más cercano energéticamente al producto, hacemos la suposición natural de que también es más cercano en forma estructural. En otras palabras, *el estado de transición para una etapa endergónica de una reacción se parece en forma estructural al producto de esa etapa*. De manera inversa, el estado de transición para una reacción exergónica (figura 7.14b), es más cercano energéticamente, y por tanto en forma estructural, al reactivo que al producto; por tanto, decimos que *el estado de transición para una etapa exergónica de una reacción se parece en forma estructural al reactivo de esa etapa*.

Postulado de Hammond

La estructura de un estado de transición se parece a la estructura de la especie estable más cercana; los estados de transición para las etapas endergónicas se parecen en forma estructural a los productos, y los estados de transición para las etapas exergónicas se parecen en forma estructural a los reactivos.

¿Cómo se aplica el postulado de Hammond a las reacciones de adición electrofílica? La formación de un carbocatión por protonación de un alqueno es una etapa endergónica, por tanto, el estado de transición para la protonación de un alqueno se parece estructuralmente al carbocatión intermediario y cualquier factor que estabilice al carbocatión estabilizará al estado de transición más cercano. Dado que el aumento en la sustitución de alquilos estabiliza los carbocationes, también estabiliza los estados de transición que conducen a esos iones; por tanto, resulta una reacción más rápida, y cuanto más estables son los carbocationes, más rápido se forman debido a que su mayor estabilidad está reflejada en el estado de transición con menor energía que conduce a ellos **(figura 7.15)**.

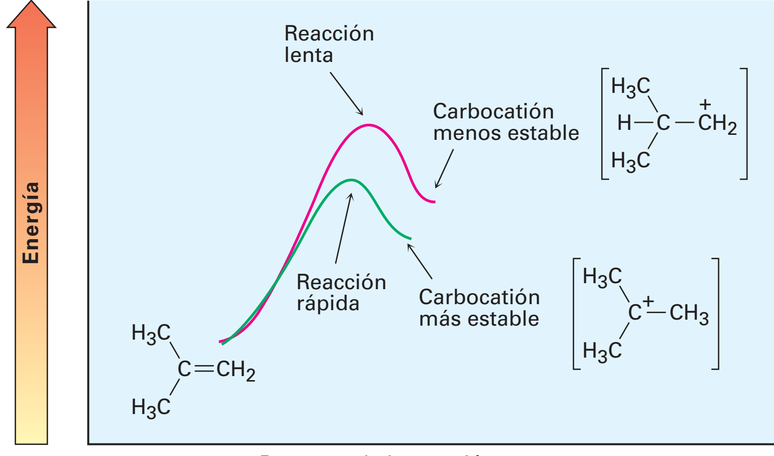


Figura 7.15 Diagramas de energía para la formación de un carbocatión. El carbocatión terciario más estable se forma más rápido **(curva verde)** debido a que su aumento de estabilidad disminuye la energía del estado de transición que conduce a él.

Podemos imaginar que el estado de transición para la protonación de un alqueno sea una estructura en la cual uno de los átomos de carbono del alqueno casi se ha rehibridizado de sp^2 a sp^3 y el átomo de carbono restante porta la mayor parte de la carga positiva **(figura 7.16)**. Este estado de transición está estabilizado por la hiperconjugación y por los efectos inductivos de la misma forma que el carbocatión producido, y cuantos más grupos alquilo estén presentes, mayor es la amplitud de la estabilización de los estados de transición y más rápida su formación.

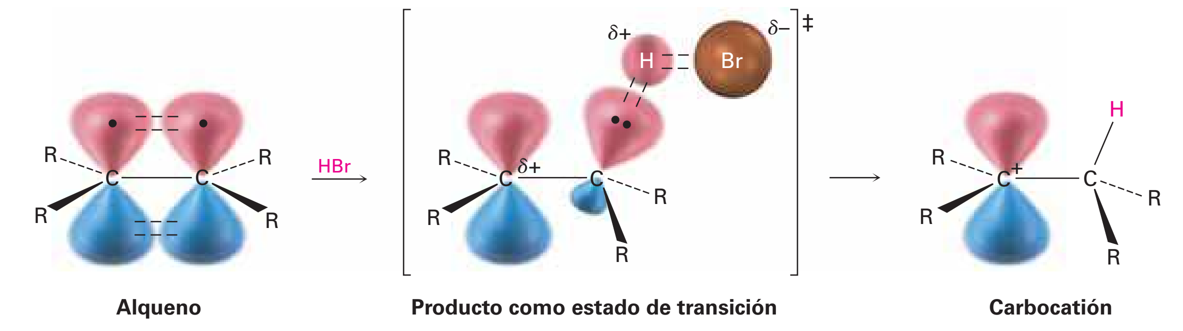


Figura 7.16 La estructura hipotética de un estado de transición para la protonación de un alqueno. El estado de transición es más cercano en energía y en estructura al carbocatión que el alqueno, por tanto, un incremento en la estabilidad del carbocatión (menor $\Delta G°$) también causa un incremento en la estabilidad del estado de transición (menor $\Delta G^{\ddagger}$), por lo que aumenta su velocidad de formación.

Problema 7.20

¿Qué hay acerca de la segunda etapa en la adición electrofílica del HCl a un alqueno—la reacción de ion cloruro con el carbocatión intermediario—? ¿Esta etapa es exergónica o endergónica? ¿Se parece al reactivo (carbocatión) o al producto (cloruro de alquilo) el estado de transición para esta segunda etapa? Haga una representación aproximada de cómo podría verse la estructura del estado de transición.

7.11 Evidencia para el mecanismo de adiciones electrofílicas: rearreglos de carbocationes

¿Cómo sabemos que es correcto el mecanismo del carbocatión para las reacciones de adición electrofílica de alquenos? La respuesta es que *no* sabemos si es correcto; por lo menos no lo sabemos con toda certeza. Aunque se puede descalificar un mecanismo de reacción incorrecto al demostrar que no explica la información observada, nunca puede comprobarse por completo si un mecanismo de reacción es correcto. Lo mejor que podemos hacer es demostrar que un mecanismo propuesto es consistente con todos los hechos conocidos y, si explica la cantidad suficiente de hechos, es probable que el mecanismo sea correcto.

Una de las mejores muestras de evidencia para respaldar el mecanismo del carbocatión para la reacción de adición electrofílica fue descubierta durante la década de 1930 por F. C. Whitmore de la Universidad Estatal de Pennsylvania, quien encontró que los rearreglos estructurales ocurrían con frecuencia durante la reacción de HX con un alqueno; por ejemplo, la reacción de HCl con el 3-metil-1-buteno produce una cantidad sustancial de 2-cloro-2-metilbutano además del producto "esperado", 2-cloro-3-metilbutano.

3-Metil-1-buteno + HCl ⟶ 2-Cloro-3-metilbutano (aprox. 50%) + 2-Cloro-2-metilbutano (aprox. 50%)

Si la reacción tiene lugar en una sola etapa, sería difícil explicar el rearreglo, pero si la reacción sucede en varias etapas, el rearreglo se explica con más facilidad. Whitmore sugirió que es un carbocatión intermediario el que experimenta el arreglo. El carbocatión intermediario secundario formado por protonación del 3-metil-1-buteno se rearregla a un carbocatión terciario más estable por un **desplazamiento de hidruro**: el desplazamiento de un átomo de hidrógeno y su par de electrones (un ion hidruro **:** H^-) entre carbonos vecinos.

3-Metil-1-buteno + H—Cl ⟶ [Un 2° carbocatión ⇄ (Desplazamiento de hidruro) Un 3^er carbocatión]

Un 2° carbocatión —Cl^-→ 2-Cloro-3-metilbutano

Un 3^er carbocatión —Cl^-→ 2-Cloro-2-metilbutano

Los rearreglos de carbocationes también pueden ocurrir por el desplazamiento de un grupo alquilo con su par de electrones; por ejemplo, la reacción del 3,3-dimetil-1-buteno con HCl lleva a una mezcla igual del 2-cloro-3,3-dimetilbutano no rearreglado y 2-cloro-2,3-dimetilbutano rearreglado. En este ejemplo, un carbocatión secundario se rearregla en un carbocatión terciario más estable por el desplazamiento de un grupo metilo.

Desplazamiento de metilo

3,3-Dimetil-1-buteno **Un 2° carbocatión** **Un 3^er^ carbocatión**

2-Cloro-3,3-dimetilbutano **2-Cloro-2,3-dimetilbutano**

Nótese las similitudes entre los dos rearreglos de los carbocationes: en ambos casos, un grupo (: H^- o **:**CH_3^-) se mueve a un carbono adyacente cargado positivamente, llevándose con él su par de electrones de enlace. También en ambos casos, un carbocatión menos estable se rearregla en un ion más estable. Los rearreglos de este tipo son una característica común de la química de los carbocationes y son particularmente importantes en las vías biológicas por las cuales son sintetizados los esteroides y las sustancias afines. Un ejemplo es el siguiente desplazamiento de hidruro que ocurre durante la biosíntesis del colesterol.

Desplazamiento de hidruro

Un carbocatión terciario **Un carbocatión terciario isomérico**

Una advertencia que repetiremos cuando corresponda: las moléculas biológicas con frecuencia son más grandes y más complejas en apariencia que las moléculas con las que los químicos trabajan en el laboratorio, pero que esto no lo intimide. Cuando observe *cualquier* transformación química, enfóquese únicamente en la parte de la molécula donde ocurre el cambio y no se preocupe del resto. El carbocatión terciario recién representado luce complicado, pero toda la química se lleva a cabo en la parte pequeña de la molécula encerrada en el círculo rojo.

Problema 7.21

Al tratarlo con HBr, el vinilciclohexano experimenta adición y rearreglo para producir 1-bromo-1-etilciclohexano; utilizando flechas curvadas, proponga un mecanismo para explicar este resultado.

$\xrightarrow{HBr}$ (CH_2CH_3, Br)

Vinilciclohexano **1-Bromo-1-etilciclohexano**

UNA MIRADA MÁS PROFUNDA

Bioprospección: la caza de productos naturales

La rapamicina, un producto inmunosupresor natural utilizado en los trasplantes de órganos, fue aislado originalmente a partir de una muestra de suelo que se encuentra en la Isla de Pascua, o Rapa Nui, una isla a 2200 millas de la costa de Chile conocida por sus estatuas de gigantes moai.

La mayoría de la gente sabe los nombres de las clases comunes de las biomoléculas, proteínas, carbohidratos, lípidos y ácidos nucleicos, pero hay muchos más tipos de compuestos en los organismos vivos que sólo estos cuatro. Todos los organismos vivos contienen una gran diversidad de sustancias por lo general agrupadas bajo el epígrafe de *productos naturales*. El término producto natural en realidad se refiere a cualquier sustancia de origen natural pero se toma por lo general para referirse a los llamados metabolitos secundarios, una molécula pequeña que no es esencial para el crecimiento y desarrollo del organismo productor y no está clasificada por estructura.

Se ha estimado que existen más de 300,000 metabolitos secundarios y se cree que su función principal es aumentar la probabilidad de supervivencia de un organismo mediante repulsión o atracción de otros organismos. Alcaloides como la morfina, antibióticos como la eritromicina y las penicilinas y los agentes inmunosupresores, como la rapamicina (Sirolimus) prescritos para pacientes con trasplante hepático, son algunos ejemplos.

HO, CH_3O, CH_3, CH_3, N, O, O, O, OH, O, O, O, CH_3O, O, HO, H_3C, O, OCH_3, H_3C, CH_3

Rapamicina (Sirolimus)

(continúa)

(continuación)

¿De dónde vienen estos productos naturales, y cómo se encuentran? Aunque la mayoría de químicos y biólogos dedican la mayor parte de su tiempo al laboratorio, algunos pasan sus días buceando en las islas del Pacífico Sur o practicando *trekking* o senderismo a través de las selvas tropicales de América del Sur y el sudeste de Asia trabajando como bioprospectores. Su trabajo consiste en buscar nuevos e inusuales productos naturales que pueden ser útiles como fármacos.

Como se señaló en el capítulo 6 en la sección Una mirada más profunda, más de la mitad de todos los nuevos medicamentos provienen ya sea directa o indirectamente de productos naturales. La morfina de la amapola del opio, la prostaglandina E_1 de glándulas de la próstata de la oveja, la eritromicina A a partir de una bacteria *Streptomyces erythreus* cultivada a partir de una muestra de suelo de Filipinas y la bencilpenicilina del moho *Penicillium notatum* son algunos ejemplos. El agente inmunosupresor rapamicina, cuya estructura se muestra en la página anterior, fue aislado de una bacteria *Streptomyces hygroscopicus* en una muestra de suelo de la Isla de Pascua (Rapa Nui), ubicada a 2200 millas de la costa de Chile.

Con menos del 1% de los organismos vivos investigados, los bioprospectores tienen mucho trabajo por hacer. Pero hay una carrera ocurriendo. Selvas tropicales en todo el mundo están siendo destruidas a un ritmo alarmante, haciendo que muchas especies de plantas y animales puedan convertirse en extintas antes de que puedan ser examinadas. Afortunadamente, los gobiernos de muchos países parecen ser conscientes del problema, pero no existe aún ningún tratado internacional sobre la biodiversidad que pudiera ayudar a preservar especies en extinción.

Resumen

Los enlaces dobles carbono-carbono están presentes en la mayoría de las moléculas orgánicas y biológicas, por lo que es necesaria una buena comprensión de su comportamiento. En este capítulo hemos visto algunas de las consecuencias de la estereoisomería de los alquenos y los detalles de la clase más amplia y más general de las reacciones de los alquenos, la reacción electrofílica de adición.

Un **alqueno** es un hidrocarburo que contiene un enlace doble carbono-carbono. Debido a que contiene menos hidrógenos que los alcanos con el mismo número de carbonos, se dice que los alquenos son **insaturados**.

Debido a que no puede ocurrir la rotación alrededor del enlace doble, los alquenos sustituidos pueden existir como estereoisómeros cis-trans. La geometría de un enlace doble puede ser especificada por la aplicación de las reglas de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog, las cuales asignan prioridades a los sustituyentes del enlace doble. Si los grupos de mayor prioridad en cada carbono están en el mismo lado del enlace doble, la geometría es ***Z*** (*zusammen,* "juntos"); si los grupos con mayor prioridad en cada carbono están en lados opuestos del enlace doble, la geometría es ***E*** (*entgegen,* "opuestos").

La química de los alquenos está dominada por las **reacciones de adición electrofílica**. Cuando HX reacciona con un alqueno sustituido asimétricamente, la **regla de Markovnikov** predice que el H se añadirá al carbono que tiene menos sustituyentes alquilo y el grupo X se añadirá al carbono que tenga más sustituyentes alquilo. Las adiciones electrofílicas para los alquenos suceden a través de los carbocationes intermediarios formados por la reacción del enlace nucleofílico π del alqueno con el H^+ electrofílico; la estabilidad del carbocatión sigue el orden:

$$\text{Terciario (3°)} > \text{Secundario (2°)} > \text{Primario (1°)} > \text{Metilo}$$

$$R_3C^+ > R_2CH^+ > RCH_2^+ > CH_3^+$$

Términos clave

alqueno ($R_2C=CR_2$), 222
desplazamiento de hidruro, 249
geometría *E*, 232
geometría *Z*, 232
grado de insaturación, 224
grupo alilo, 228
grupo metileno, 228
grupo vinilo, 228
hiperconjugación, 235
insaturado, 224
postulado de Hammond, 247
reacción de adición electrofílica, 237
regioespecífica, 240
regla de Markovnikov, 240
sistema *E,Z*, 231

La regla de Markovnikov puede modificarse para que diga que, en la adición de HX a un alqueno, se forma el carbocatión intermediario más estable. Este resultado se explica por el **postulado de Hammond**, el cual indica que el estado de transición de una etapa exergónica de una reacción se parece en forma estructural al reactivo, mientras que el estado de transición de una etapa endergónica de una reacción se parece en forma estructural al producto. Dado que la etapa de protonación de un alqueno es endergónica, la estabilidad de carbocatión más sustituido se refleja en la estabilidad del estado de transición que lleva a su formación.

La evidencia que respalda un mecanismo de carbocatión para adiciones electrofílicas viene de la observación de que los rearreglos estructurales suceden frecuentemente durante la reacción. Los rearreglos ocurren por el desplazamiento de un ion hidruro, **:**H⁻ (un **desplazamiento de hidruro**), o de un anión alquilo, **:**R⁻, de un átomo de carbono al carbono adyacente cargado positivamente. El resultado es la isomerización de un carbocatión menos estable a uno más estable.

Ejercicios

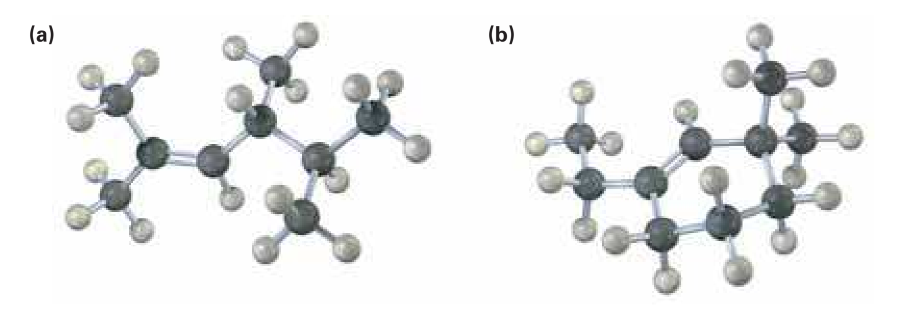
Visualización de la química

OWL Versiones interactivas de estos problemas están disponibles en OWL para Química orgánica.

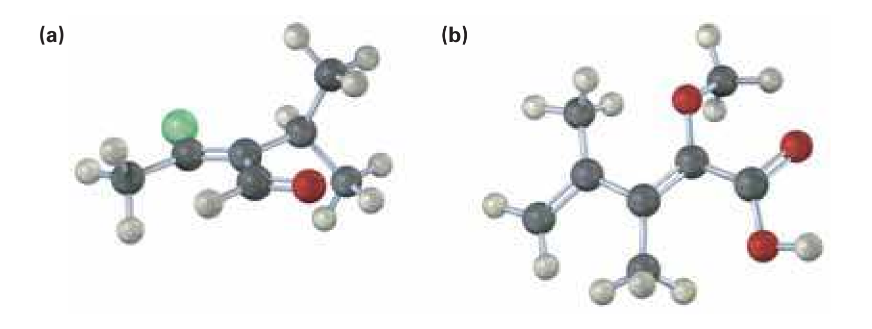
▲ denota problemas relacionados con las Ideas clave en este capítulo.

(Los problemas 7.1 al 7.21 aparecen dentro del capítulo.)

7.22 Nombre los siguientes alquenos y convierta cada representación en una estructura de esqueleto:



7.23 Asigne la estereoquímica *E* o *Z* a los enlaces dobles en cada uno de los siguientes alquenos y convierta cada representación en una estructura de esqueleto (rojo = O, verde = Cl).



▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

7.24 El siguiente carbocatión es un intermediario en la reacción de adición electrofílica de HCl con dos alquenos distintos. Identifique ambos y diga cuáles enlaces C−H en el carbocatión están alineados para la hiperconjugación con el orbital *p* vacío en el carbono cargado positivamente.

7.25 El siguiente bromuro de alquilo puede hacerse por la adición de HBr a tres diferentes alquenos. Muestre sus estructuras.

Problemas adicionales

Cálculo del grado de insaturación

7.26 Calcule el grado de insaturación en las siguientes fórmulas y dibuje cinco estructuras posibles para cada una:
(a) $C_{10}H_{16}$ **(b)** C_8H_8O **(c)** $C_7H_{10}Cl_2$
(d) $C_{10}H_{16}O_2$ **(e)** $C_5H_9NO_2$ **(f)** $C_8H_{10}ClNO$

7.27 ¿Cuántos hidrógenos tiene cada uno de los siguientes compuestos?
(a) $C_8H_?O_2$, tiene dos anillos y un enlace doble
(b) $C_7H_?N$, tiene dos enlaces dobles
(c) $C_9H_?NO$, tiene un anillo y tres enlaces dobles

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

7.28 La loratadina, comercializada como un medicamento antialérgico bajo el nombre de Clarytine, tiene cuatro anillos, ocho enlaces dobles y la fórmula $C_{22}H_{?}ClN_2O_2$. ¿Cuántos hidrógenos tiene la loratadina? (Calcule su respuesta; no cuente los hidrógenos en la estructura.)

O, O, CH_2CH_3, C, N, N, Cl

Loratadina

Nomenclatura de alquenos

7.29 Nombre los siguientes alquenos:

(a) CH_3; H; $CHCH_2CH_3$; C=C; H_3C; H

(b) CH_3; CH_2CH_3; $CH_3CHCH_2CH_2CH$; CH_3; C=C; H_3C; H

(c) CH_2CH_3; $H_2C{=}CCH_2CH_3$

(d) H; CH_3; H_3C; C=C; $H_2C{=}CHCHCH$; H; CH_3

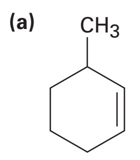
(e) H; H; H_3C; C=C; C=C; CH_3; $CH_3CH_2CH_2$; CH_3

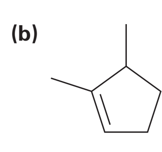
(f) $H_2C{=}C{=}CHCH_3$

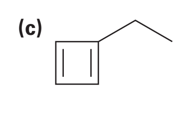
7.30 Dibuje las estructuras que correspondan a los siguientes nombres sistemáticos:

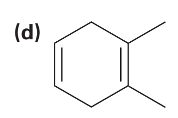
(a) (4*E*)-2,4-dimetil-1,4-hexadieno
(b) *cis*-3,3 –dimentil-4-propil-1,5-octadieno
(c) 4-metil-1,2-pentadieno
(d) (3*E*,5*Z*)-2,6-dimetil-1,3,5,7-octatetraeno
(e) 3-butil-2-hepteno
(f) *trans*-2,2,5,5-tetrametil-3-hexeno

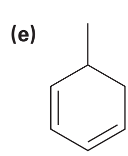
7.31 Nombre los siguientes cicloalquenos:

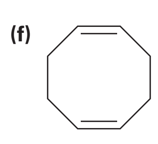
(a) 

(b) 

(c) 

(d) 

(e) 

(f) 

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

7.32 El ocimeno es un trieno que se encuentra en los aceites esenciales de varias plantas, ¿cuál es su nombre IUPAC, incluyendo la estereoquímica?

Ocimeno

7.33 El α-farneseno es un constituyente de la cera natural que se encuentra en las manzanas, ¿cuál es su nombre IUPAC, incluyendo la estereoquímica?

α-Farneseno

7.34 El menteno, un hidrocarburo que se encuentra en las plantas de menta, tiene el nombre sistemático 1-isopropil-4-metilciclohexeno. Dibuje su estructura.

7.35 Dibuje y nombre los seis isómeros del alqueno, C_5H_{10}, incluyendo los isómeros *E*,*Z*.

7.36 Dibuje y nombre los 17 isómeros del alqueno, C_6H_{12}, incluyendo los isómeros *E*,*Z*.

Isómeros de alquenos y su estabilidad

7.37 Clasifique los siguientes conjuntos de sustituyentes en orden de prioridad de acuerdo con las reglas de secuencia Cahn-Ingold-Prelog:

(a) $-CH_3$, $-Br$, $-H$, $-I$

(b) $-OH$, $-OCH_3$, $-H$, $-CO_2H$

(c) $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_3$

(d) $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(=O)CH_3$

(e) $-CH{=}CH_2$, $-CN$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2Br$

(f) $-CH{=}CH_2$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OH$

7.38 ▲ Asigne configuración *E* o *Z* a cada uno de los siguientes compuestos:

(a) $HOCH_2$ / H_3C $C{=}C$ CH_3 / H

(b) HO_2C / Cl $C{=}C$ H / OCH_3

(c) NC / CH_3CH_2 $C{=}C$ CH_3 / CH_2OH

(d) CH_3O_2C / HO_2C $C{=}C$ $CH{=}CH_2$ / CH_2CH_3

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

7.39 ▲ ¿Cuáles de las siguientes designaciones *E*,*Z* son correctas y cuáles son incorrectas?

(a) CH_3, CO_2H, C=C, H — *Z*

(b) H, $CH_2CH{=}CH_2$, C=C, H_3C, $CH_2CH(CH_3)_2$ — *E*

(c) Br, CH_2NH_2, C=C, H, CH_2NHCH_3 — *Z*

(d) NC, CH_3, C=C, $(CH_3)_2NCH_2$, CH_2CH_3 — *E*

(e) Br, C=C, H — *Z*

(f) $HOCH_2$, CO_2H, C=C, CH_3OCH_2, $COCH_3$ — *E*

7.40 El *trans*-2-buteno es más estable que el *cis*-2-buteno por sólo 4 kJ/mol, pero el *trans*-2,2,5,5-tetrametil-3-hexeno es más estable que su isómero cis por 39 kJ/mol. Explique.

7.41 El ciclodeceno puede existir en las formas cis y trans, pero el ciclohexeno no puede. Explique. (Es útil hacer modelos moleculares.)

7.42 Por lo general, un alqueno trans es *más* estable que su isómero cis; sin embargo, el *trans*-cicloocteno es *menos* estable que el *cis*-cicloocteno por 38.5 kJ/mol. Explique.

7.43 El *trans*-cicloocteno es menos estable que el *cis*-cicloocteno por 38.5 kJ/mol, pero el *trans*-ciclononeno es menos estable que el *cis*-ciclononeno por sólo 12.2 kJ/mol. Explique.

7.44 El tamoxifeno, un fármaco utilizado en el tratamiento del cáncer de mama, y el clomifeno, un medicamento que se usa como tratamiento de fertilidad, tienen estructuras similares pero muy diferentes efectos. Asigne configuración *E* o *Z* a los enlaces dobles en ambos compuestos.

$(CH_3)_2N$, O, C=C, CH_2CH_3

Tamoxifeno
(anticancerígeno)

$(CH_3CH_2)_2N$, O, Cl, C=C

Clomifeno
(tratamiento de fertilidad)

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

Carbocationes y reacciones de adición electrofílica

7.45 Prediga el producto mayoritario en cada una de las siguientes reacciones:

(a) $CH_3CH_2CH{=}C(CH_3)CH_2CH_3 \xrightarrow[H_2SO_4]{H_2O}$?

(Ocurre adición de H_2O.)

(b) 1-etilciclopenteno (CH_2CH_3) $\xrightarrow{HBr}$?

(c) 3-metilciclohexeno (CH_3) $\xrightarrow{HBr}$?

(d) $H_2C{=}CHCH_2CH_2CH_2CH{=}CH_2 \xrightarrow{2\ HCl}$?

7.46 ▲ Pronostique el producto mayoritario a partir de la adición de HBr a cada uno de los siguientes alquenos:

(a) metilenciclohexano ($=CH_2$) (b) octahidronaftaleno (c) $CH_3CH{=}CHCH(CH_3)CH_3$

7.47 ▲ Los alquenos se pueden convertir en alcoholes por la adición de agua catalizada por un ácido. Suponiendo que la regla de Markovnikov es válida, pronostique el alcohol mayoritario producido a partir de cada uno de los siguientes alquenos.

(a) $CH_3CH_2C(CH_3){=}CHCH_3$ (b) metilenciclohexano ($=CH_2$) (c) $CH_3CH(CH_3)CH_2CH{=}CH_2$

7.48 Cada uno de los siguientes carbocationes puede rearreglarse en un ion más estable; proponga estructuras para los posibles productos rearreglados.

(a) $CH_3CH_2CH_2CH_2^+$ (b) $CH_3\overset{+}{C}HCH(CH_3)CH_3$ (c) ciclobutano con CH_3 y CH_2^+ en el mismo carbono

7.49 La adición de HCl al 1-isopropilciclohexeno produce un producto rearreglado; proponga un mecanismo, muestre las estructuras de los intermediarios y utilice flechas curvas para indicar el flujo de electrones en cada etapa.

1-isopropilciclohexeno + HCl ⟶ ciclohexil–C(CH_3)$_2$Cl

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

Problemas generales

7.50 El aleno (1,2-propadieno), $H_2C{=}C{=}CH_2$, tiene dos enlaces dobles adyacentes. ¿Qué tipo de hibridación debe tener el carbono central? Esquematice los orbitales π de enlace en el aleno. ¿Qué forma predice para el aleno?

7.51 El calor de hidrogenación para el aleno (problema 7.50) para producir propano es de –295 kJ/mol y el calor de hidrogenación para un alqueno monosustituido típico como el propeno es de −126 kJ/mol. ¿Es el aleno más estable o menos estable de lo que podría esperar para un dieno? Explique.

7.52 El retín A, o ácido retinoico es un medicamento comúnmente usado para reducir las arrugas y tratar el acné grave. ¿Cuántos diferentes isómeros derivados de las isomerizaciones de enlace doble son posibles?

Retín A (ácido retinoico)

7.53 El fucoserrateno y el ectocarpeno son feromonas sexuales producidas por el alga marina marrón. ¿Cuáles son sus nombres sistemáticos? (El ectocarpeno es un poco difícil; haga su mejor conjetura). Comprueba su respuesta en *Study Guide and Solutions Manual*.

Fucoserrateno **Ectocarpeno**

7.54 ▲ Los ésteres *ter*-butílicos $[RCO_2C(CH_3)_3]$ son convertidos en ácidos carboxílicos (RCO_2H) al reaccionar con ácido trifluoroacético, una reacción utilizada en la síntesis de proteínas (sección 26.7). Asigne designación *E,Z* a los enlaces dobles del reactivo y del producto en el siguiente esquema y explique por qué hay un cambio aparente de la estereoquímica del enlace doble:

$$(H)(H_3C)C{=}C(CO_2CH_3)(CO_2C(CH_3)_3) \xrightarrow{CF_3CO_2H} (H)(H_3C)C{=}C(CO_2CH_3)(CO_2H) + H_2C{=}C(CH_3)_2$$

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

7.55 La adición de HCl al 1-isopropenil-1-metilciclopentano produce 1-cloro-1,2,2-trimetilciclohexano; proponga un mecanismo, muestre las estructuras de los intermediarios y utilice flechas curvas para indicar el flujo de electrones en cada etapa.

7.56 El vinilciclopropano reacciona con HBr para producir un bromuro de alquilo rearreglado. Siga el flujo de electrones representado por las flechas curvas, muestre la estructura del carbocatión intermediario en corchetes y muestre la estructura del producto final.

Vinilciclopropano

7.57 Calcule el grado de insaturación en cada una de las siguientes fórmulas:

(a) Colesterol, $C_{27}H_{46}O$
(b) DDT, $C_{14}H_9Cl_5$
(c) Prostaglandina E1, $C_{20}H_{34}O_5$
(d) Cafeína, $C_8H_{10}N_4O_2$
(e) Cortisona, $C_{21}H_{28}O_5$
(f) Atropina, $C_{17}H_{23}NO_3$

7.58 El catión isobutilo se rearregla espontáneamente en el catión *ter*-butilo por un desplazamiento de hidruro. ¿Es exergónico o endergónico el rearreglo? Dibuje cómo se vería el estado de transición que piense podría tener el desplazamiento de hidruro de acuerdo con el postulado de Hammond.

Catión isobutilo **Catión *ter*-butilo**

7.59 Dibuje un diagrama de energía para la adición de HBr al 1-penteno; deje que una curva en su diagrama muestre la formación del 1-bromopentano producido y que otra curva en el diagrama muestre la formación del 2-bromopentano producido. Etiquete las posiciones de todos los reactivos, intermediarios y productos. ¿Cuál curva tiene el carbocatión intermediario con mayor energía? ¿Cuál curva tiene el primer estado de transición con mayor energía?

7.60 Haga esquemas de las estructuras de los estados de transición involucrados en la reacción de HBr con 1-penteno (problema 7.59). Diga si cada estructura se parece al reactivo o al producto.

7.61 El limoneno, un hidrocarburo aromático que se encuentra en limones y naranjas, es biosintetizado a partir del geranil difosfato por la siguiente vía. Añada flechas curvas para mostrar el mecanismo de cada etapa. ¿Cuál etapa involucra una adición electro-

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

fílica de un alqueno? (El ion $OP_2O_6^{4-}$ es el ion difosfato, y “Base” es una base no especificada en la enzima que cataliza la reacción.)

$+ OP_2O_6^{4-}$

$OP_2O_6^{3-}$

Base

H

Geranil difosfato

Limoneno

7.62 El *epi*-aristoloqueno, un hidrocarburo que se encuentra en la pimienta y en el tabaco, es biosintetizado por la siguiente vía. Añada flechas curvas para mostrar el mecanismo en cada etapa. ¿Cuáles etapas involucran adición(es) electrofílica(s) y cuáles involucran rearreglo(s) de carbocatión(es)? (La abreviatura H—A representa un ácido sin especificar, y “Base” es una base sin especificar en la enzima.)

H_3C H — H—A (ácido) → CH_3 + H → CH_3 + CH_3 H H →

CH_3 + H CH_3 H → H + H CH_3 CH_3 H — Base → H CH_3 CH_3 H

***epi*-Aristoloqueno**

7.63 Los compuestos aromáticos como el benceno reaccionan con cloruros de alquilo en presencia del catalizador $AlCl_3$ para producir alquilbencenos. La reacción tiene lugar a través de un carbocatión intermediario, formado por la reacción del cloruro de alquilo con el AlC_3 ($R—Cl + AlCl_3 \rightarrow R^+ + AlCl_4^-$). ¿Cómo puede explicar la observación de que la reacción de benceno con 1-cloropropano produce isopropilbenceno como producto mayoritario?

$+ \; CH_3CH_2CH_2Cl \xrightarrow{AlCl_3}$ (benceno)–$CH(CH_3)CH_3$

7.64 La reacción de 2,3-dimetil-1-buteno con HBr conduce a un bromuro de alquilo, $C_6H_{13}Br$. Al tratar este bromuro de alquilo con KOH en metanol, ocurre la eliminación del HBr y se forma un hidrocarburo que es isomérico con el alqueno inicial. ¿Cuál es la estructura de este hidrocarburo y cómo piensa que se forma a partir del bromuro de alquilo?

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

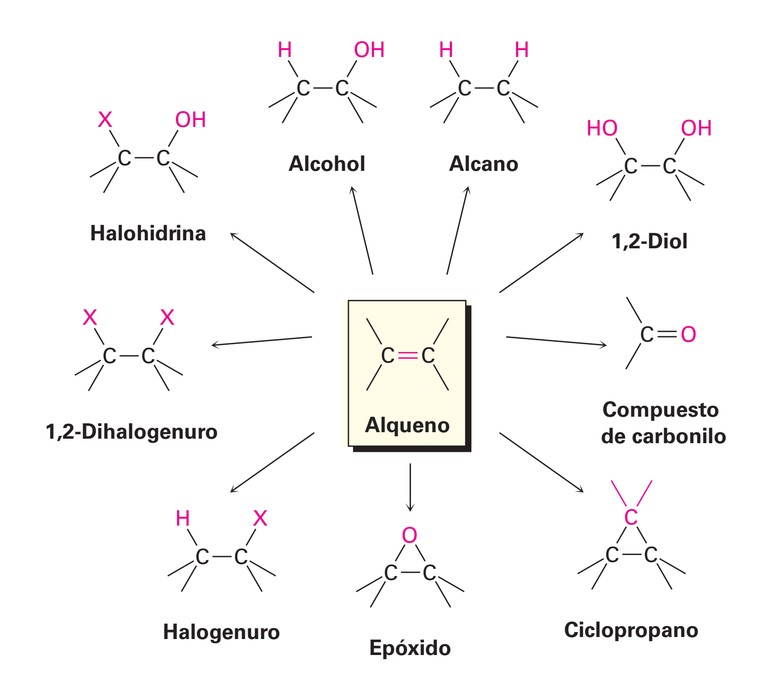
8

La fibra Spectra que se utiliza para hacer los chalecos antibalas utilizados por la policía y el ejército es de polietileno de peso molecular ultraalto, un simple polímero alqueno. © Ed Darack/Getty Images

Alquenos: reacciones y síntesis

OWL Ingrese a OWL para Química orgánica en **www.cengage.com/owl** para ver tutoriales y simulaciones, desarrollar habilidades para resolver problemas y una completa asignación de tareas en línea por parte de su profesor.

Las reacciones de adición de alquenos tienen lugar en forma extensa tanto en el laboratorio como en los organismos vivos; aunque hasta ahora sólo hemos estudiado la adición de HX, también se llevan a cabo varias reacciones muy relacionadas. En este capítulo veremos brevemente cómo se preparan los alquenos y explicaremos muchos otros ejemplos de las reacciones de adición de éstos. Especialmente importantes son la adición de un halógeno para dar un 1,2-dihalogenuro, la adición de un ácido hipohaloso para dar una halohidrina, la adición de agua para dar un alcohol, la adición de hidrógeno para dar un alcano, la adición de un oxígeno individual para dar un éter cíclico de tres miembros llamado *epóxido* y la adición de dos grupos hidroxilo para dar un 1,2-diol.



¿Por qué este capítulo? Muchos de los aspectos necesarios para comprender las reacciones orgánicas ya se han tratado, ahora es tiempo de iniciar una descripción sistemática de los principales grupos funcionales. En este capítulo sobre alquenos y en capítulos posteriores acerca de otros grupos funcionales, trataremos una variedad

de reacciones, pero nos enfocaremos en los principios generales y los patrones de reactividad que ligan a la química orgánica. Y como no existen atajos, tiene que conocer las reacciones para poder entender la química orgánica y biológica.

8.1 Preparación de alquenos: perspectiva de las reacciones de eliminación

Antes de tratar el tema principal de este capítulo, las reacciones de alquenos, vamos a dar un breve vistazo sobre cómo se preparan los alquenos; sin embargo, como el tema es un poco complejo lo retomaremos en el capítulo 11 para un estudio más detallado. Por ahora, es suficiente comprender que los alquenos se obtienen o preparan fácilmente a partir de precursores sencillos, por lo general son alcoholes en los sistemas biológicos y alcoholes o halogenuros de alquilo en el laboratorio.

Al igual que la química de los alquenos está regida por las reacciones de adición, la preparación de alquenos está regida por las reacciones de eliminación. En muchos aspectos, las adiciones y las eliminaciones son dos caras de la misma moneda, esto es, una reacción de adición puede involucrar la adición de HBr o H_2O a un alqueno para formar un halogenuro de alquilo o un alcohol, mientras que una reacción de eliminación puede involucrar la pérdida de HBr o H_2O de un halogenuro de alquilo, o de un alcohol, para formar un alqueno.

C=C + X—Y ⇌ (Adición / Eliminación) X—C—C—Y

Las dos reacciones de eliminación más comunes son la *deshidrohalogenación*; es decir la pérdida de HX de un halogenuro de alquilo, y la *deshidratación*; esto es, la pérdida de agua de un alcohol. La deshidrohalogenación ocurre usualmente por la reacción de un halogenuro de alquilo con una base fuerte como el hidróxido de potasio; por ejemplo, el bromociclohexano produce ciclohexeno cuando es tratado con KOH en disolución de etanol.

Bromociclohexano —(KOH, CH_3CH_2OH)→ Ciclohexeno (81%) + KBr + H_2O

Bromociclohexano **Ciclohexeno (81%)**

La deshidratación se realiza frecuentemente al tratar un alcohol con un ácido fuerte; por ejemplo, cuando se calienta 1-metilciclohexanol con ácido sulfúrico acuoso en el disolvente tetrahidrofurano (THF) ocurre la pérdida de agua y se forma el 1-metilciclohexeno.

1-Metilciclohexanol —(H_2SO_4, H_2O; THF, 50 °C)→ 1-Metilciclohexeno (91%) + H_2O

1-Metilciclohexanol **1-Metilciclohexeno (91%)**

[**Tetrahidrofurano (THF) un disolvente común**]

En las rutas biológicas, la deshidratación ocurre en raros casos con alcoholes aislados, pues normalmente sucede en sustratos en los cuales el —OH está localizado en dos carbonos de un grupo carbonilo; por ejemplo, en la biosíntesis de grasas el β-hidroxibutirilo ACP se convierte por deshidratación en *trans*-crotonil ACP, donde ACP es la abreviatura para *proteína portadora del grupo acilo*. En la **sección 11.10** veremos la razón de este requerimiento.

HO H O
H3C C C C ACP → H3C C C C ACP + H_2O
H H

β-Hidroxibutiril ACP **trans-Crotonil ACP**

Problema 8.1

Un problema con las reacciones de eliminación es que se forman a menudo mezclas de productos; por ejemplo, el tratamiento del 2-bromo-2-metilbutano con KOH en etanol produce una mezcla de dos alquenos, ¿cuáles son sus estructuras probables?

Problema 8.2

¿Cuántos alquenos, incluyendo isómeros *E*,*Z*, pueden obtenerse por la deshidratación del 3-metil-3-hexanol con ácido sulfúrico acuoso?

$$CH_3CH_2CH_2C(OH)(CH_3)CH_2CH_3 \xrightarrow{H_2SO_4} ?$$

3-Metil-3-hexanol

8.2 Halogenación de alquenos: adición de X_2

El bromo y el cloro se unen rápidamente a los alquenos para producir 1-2-dihalogenuros, en un proceso llamado *halogenación*; por ejemplo, en el mundo se sintetizan por adición de Cl_2 al etileno aproximadamente 18 millones de toneladas por año de 1-2-dicloretano (dicloruro de etileno); este producto es utilizado como disolvente y como materia prima para la manufactura de poli(cloruro de vinilo), PVC. El flúor es muy reactivo y difícil de controlar para la mayoría de las aplicaciones de laboratorio y el yodo no reacciona con la mayor parte de los alquenos.

$$H_2C{=}CH_2 + Cl_2 \longrightarrow H{-}CHCl{-}CHCl{-}H$$

Etileno **1,2-Dicloroetano (dicloruro de etileno)**

Basándonos en lo que hemos visto hasta ahora, un posible mecanismo para la reacción de bromo con alquenos puede involucrar la adición electrofílica de Br^+ al alqueno, dando un carbocatión intermediario que podría experimentar una reacción con Br^- para formar el producto dibromado de la adición.

¿Mecanismo posible?

¿Mecanismo posible?

Aunque este mecanismo parece plausible, no es totalmente consistente con los hechos conocidos, porque, en particular, no explica la *estereoquímica* de la reacción de adición, esto es, el mecanismo no indica cuál estereoisómero del producto se forma.

Cuando se realiza la reacción de halogenación sobre un cicloalqueno, como el ciclopenteno, sólo se forma el estereoisómero *trans* del producto dihalogenuro de la adición en lugar de la mezcla de isómeros cis y trans que podrían haberse esperado si estuviera involucrado un carbocatión intermediario plano. Decimos que la reacción ocurre con **estereoquímica anti**, lo que significa que los dos átomos de bromo vienen de caras opuestas del enlace doble: uno de la cara superior y otro de la cara inferior.

Ciclopenteno

***trans*-1,2-Dibromo-ciclopentano (producto único)**

cis*-1,2-Dibromo-ciclopentano *(No formado)

En 1937 George Kimball e Irving Roberts sugirieron una explicación para la estereoquímica de la adición observada, propusieron que el intermediario de la reacción no es un carbocatión, sino por el contrario es un **ion bromonio**, **R_2Br^+**, formado por la adición de Br^+ al alqueno. (De manera similar, un *ion cloronio* contiene un cloro divalente cargado positivamente, R^2Cl^+.) El ion bromonio se forma en una sola etapa por la interacción del alqueno con Br_2 y la pérdida simultánea de Br^-.

Un alqueno

Un ion bromonio

¿Cómo la formación de un ion bromonio explica la estereoquímica anti observada de adición al ciclopenteno? Si se forma un ion bromonio como intermediario, podemos imaginar que el átomo de bromo grande puede “proteger” un lado de la molécula. La reacción con el ion Br^- en la segunda etapa podría ocurrir sólo del lado opuesto, el lado desprotegido para dar un producto trans.

Lado superior abierto al ataque

Lado inferior protegido de un ataque

Ciclopenteno **Ion bromonio intermediario** ***trans*-1,2-Dibromo-ciclopentano**

El postulado del ion bromonio, hecho hace más de 74 años para explicar la estereoquímica de la adición de halógenos a alquenos, es un ejemplo destacado de la lógica deductiva en la química. Argumentando a partir de resultados experimentales, los químicos fueron capaces de presentar una hipótesis acerca de los detalles mecanísticos íntimos de las reacciones electrofílicas de los alquenos. Posteriormente, la evidencia sólida que apoyaba el mecanismo vino del trabajo de George Olah, quien preparó y estudió las disoluciones *estables* de iones bromonio cíclicos en SO_2 líquido; no había duda ya, los iones bromonio existían.

SbF_5 / SO_2 líquido; SbF_6^-

Ion bromonio (estable en una disolución de SO_2)

Las reacciones de halogenación de los alquenos ocurren en la naturaleza al igual que lo hacen en el laboratorio pero están principalmente limitadas a organismos marinos, los cuales viven en un ambiente rico en halogenuros. Las reacciones de halogenación biológica son realizadas por enzimas llamadas *haloperoxidasas*, las cuales utilizan

H_2O_2 para oxidar los iones Br^- o Cl^- en un equivalente biológico de Br^+ o Cl^+. La adición electrofílica al enlace doble de una molécula de sustrato produce entonces un ion bromonio o cloronio intermediario al igual que en laboratorio y la reacción con otro ion halogenuro completa el proceso. El halomon, por ejemplo, un anticancerígeno pentahalogenuro aislado de la alga roja, se cree que deriva de una ruta que implica una doble adición de BrCl a través de los iones bromonio correspondientes.

Cl

1. 2 Br^+
2. 2 Cl^-

Cl Cl Br

Br Cl

Halomon

Problema 8.3

¿Qué producto obtendría de la adición del Cl_2 al 1,2-dimetil-ciclohexeno? Muestre la estereoquímica del producto.

Problema 8.4

La adición de HCl al 1,2-dimetilciclohexeno produce una mezcla de dos productos; muestre la estereoquímica de cada uno y explique por qué se forma una mezcla.

8.3 Halohidrinas a partir de alquenos: adición de HOX

Otro ejemplo de una adición electrofílica es la reacción de alquenos con los ácidos hipohalosos HO–Cl o HO–Br para producir 1,2-halo alcoholes, llamados **halohidrinas**; sin embargo, la formación de halohidrinas no sucede por la reacción directa de un alqueno con HOBr o HOCl. En lugar de ello, la adición se hace indirectamente por la reacción del alqueno con Br_2 o Cl_2 en la presencia de agua.

C=C $\xrightarrow[H_2O]{X_2}$ X, HO, C—C + HX

Un alqueno **Una halohidrina**

En la sección previa vimos que cuando el Br_2 reacciona con un alqueno, el ion bromonio cíclico intermediario reacciona con el único nucleófilo presente, el ion Br^-; sin embargo, si la reacción se realiza en presencia de un nucleófilo adicional, el ion bromonio intermediario puede ser interceptado por el nucleófilo adicionado y desviarse a un producto diferente; por ejemplo, en la presencia de agua, ésta compite como nucleófilo con el ion Br^- y reacciona con el ion bromonio intermediario para producir una bromohidrina. El efecto neto es la adición de HO–Br a un alqueno por la vía que se muestra en la **figura 8.1**.

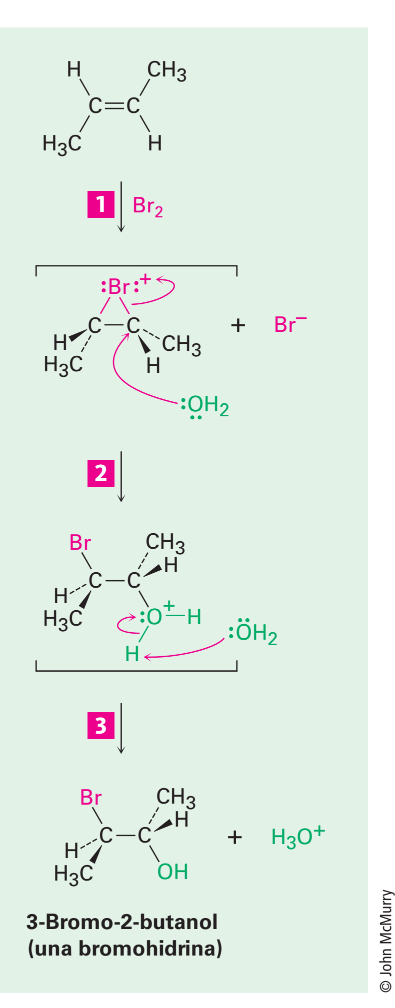
Figura 8.1 | **MECANISMO**

Mecanismo de la formación de bromohidrina por la reacción de un alqueno con **Br_2** en la presencia de **agua**, la cual actúa como un nucleófilo en la etapa 2 para reaccionar con el ion bromonio intermediario.

1 La reacción del alqueno con Br_2 produce un ion bromonio intermediario, como se explicó previamente.

2 El agua actúa como un nucleófilo, utilizando un par de electrones no enlazado para abrir el anillo del ion bromonio y formar un enlace con el carbono; dado que el oxígeno dona sus electrones en esta etapa, ahora tiene una carga positiva.

3 La pérdida de un protón (H^+) del oxígeno da H_3O^+ y bromohidrina neutra como producto de la adición.



3-Bromo-2-butanol (una bromohidrina)

En la práctica, pocos alquenos son solubles en agua y la formación de bromohidrinas se realiza con frecuencia en un disolvente como el sulfóxido de dimetilo acuoso, CH_3SOCH_3 (DMSO), utilizando un reactivo llamado N-bromosuccinimida (NBS) como una fuente de Br_2. La NBS es un compuesto estable y fácilmente manejable que se descompone lentamente en agua para producir Br_2 a una velocidad controlada. También el bromo, por sí solo, puede ser utilizado en la reacción de adición, pero es más peligroso y más difícil de manejar que la NBS.

N—Br (NBS)

H_2O, CH_3SOCH_3 (DMSO)

Estireno → **2-Bromo-1-feniletanol (70%)**

Nótese que el anillo aromático en el ejemplo anterior no reacciona con el Br_2 en las condiciones utilizadas, aun cuando parece contener tres enlaces dobles carbono-carbono. Como veremos en el capítulo 15, los anillos aromáticos son mucho más estables y menos reactivos de lo que puede esperarse.

Hay una serie de ejemplos biológicos de la formación de halohidrina, en particular en los organismos marinos. Al igual que con la halogenación **(sección 8.2)**, la formación de halohidrina se lleva a cabo por haloperoxidasas, que funcionan mediante la oxidación de iones Br^- o Cl^- en el HOBr o HOCl correspondiente unido a un átomo de metal en la enzima. La adición electrofílica al doble enlace de una molécula de sustrato entonces nos da un ion bromonio o un cloronio intermediario, y la reacción con el agua da la halohidrina. Por ejemplo:

H, C=C, CH_2OH, H — H_2O_2, Br^-, pH = 3; Bromoperoxidasa → H, OH, C, C, CH_2OH, H, Br

Problema 8.5

¿Qué producto esperaría de la reacción de ciclopenteno con NBS y agua? Muestre la estereoquímica.

Problema 8.6

Cuando un alqueno asimétrico como el propeno es tratado con *N*-bromosuccinimida en sulfóxido de dimetilo acuoso, el producto principal tiene al átomo de bromo unido al átomo de carbono menos sustituido, ¿es esta orientación Markovnikov o no Markovnikov? Explique.

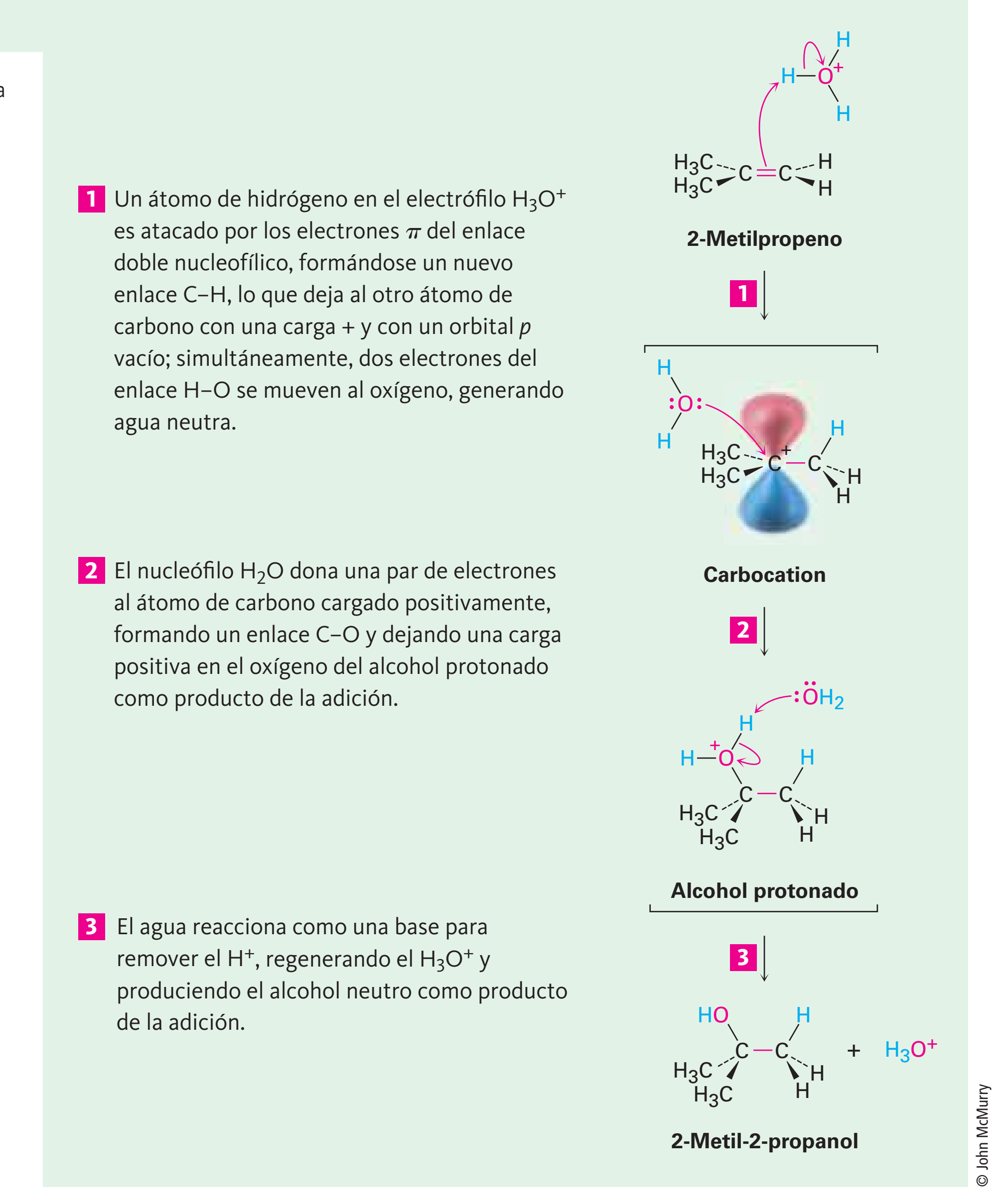
$$CH_3CH{=}CH_2 \xrightarrow{Br_2,\ H_2O} CH_3CH(OH)CH_2Br$$

8.4 Hidratación de alquenos: adición de agua (H_2O) por oximercuración

El agua se añade a los alquenos para producir alcoholes, un proceso llamado *hidratación*; la reacción sucede en el tratamiento del alqueno con agua y un catalizador ácido fuerte, como el H_2SO_4, por un mecanismo similar al de la adición de HX. Por tanto, como se muestra en la **figura 8.2** la protonación de un enlace doble de un alqueno produce un carbocatión intermediario, el cual reacciona con agua para formar un alcohol protonado como producto (ROH_2^+). La pérdida del H^+ de este alcohol protonado da el alcohol neutro y regenera el catalizador ácido.

Figura 8.2 | MECANISMO

Mecanismo de la hidratación catalizada por ácido de un alqueno para producir un alcohol. La protonación del alqueno da un carbocatión intermediario que reacciona con agua; el producto inicial se desprotona.



La hidratación de alquenos catalizada por ácidos es particularmente adecuada en los procedimientos industriales a gran escala y son fabricadas por hidratación de etileno aproximadamente 300,000 toneladas de etanol cada año en Estados Unidos; sin embargo, la reacción es de poco valor en el laboratorio típico debido a que requiere altas temperaturas, 250 °C en el caso del etileno, así como fuertes condiciones de acidez.

$$H_2C=CH_2 + H_2O \xrightarrow[250\ °C]{H_3PO_4\ \text{catalizador}} CH_3CH_2OH$$

Etileno — Etanol

También es poco común la hidratación catalizada por ácidos de enlaces dobles aislados en las rutas biológicas. Con más frecuencia, las hidrataciones biológicas requieren

que el enlace doble sea adyacente a un grupo carbonilo para que proceda la reacción; por ejemplo, el fumarato es hidratado para dar malato como una etapa en el ciclo del ácido cítrico del metabolismo de alimentos. Nótese que el requerimiento para un grupo carbonilo adyacente en la adición de agua es el mismo que vimos en la **sección 8.1** para la eliminación de agua. En la **sección 19.13** veremos la razón para este requerimiento, pero por ahora puede notar que la reacción no es una adición electrofílica, sino que ocurre a través de un mecanismo que involucra la formación de un anión intermediario seguido por la protonación por un ácido HA.

H_2O, pH = 7.4, Fumarasa; HA

Fumarato **Anión intermediario** **Malato**

Cuando se trata de eludir problemas como los que se tienen con las hidrataciones de alquenos por catalizadores ácidos, los químicos de laboratorio tienen una gran ventaja sobre los "químicos" celulares en los organismos vivos. Los químicos de laboratorio no están obligados a llevar a cabo sus reacciones en una disolución acuosa, ya que pueden elegir entre cualquiera de un gran número de disolventes. Las reacciones de laboratorio no necesitan llevarse a cabo a una temperatura fija, ya que pueden tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y los reactivos de laboratorio no se limitan a contener carbono, oxígeno, nitrógeno y algunos otros elementos, ya que contienen cualquier elemento de la tabla periódica.

En el laboratorio, los alquenos son frecuentemente hidratados por el procedimiento de **oximercuración-demercuración**; la oximercuración implica la adición electrofílica de Hg^{2+} a un alqueno que reacciona con acetato de mercurio(II) [$Hg(CH_3CO_2)_2$, por lo general abreviado como $Hg(OAc)_2$], en el disolvente tetrahidrofurano (THF) acuoso. Cuando el compuesto *organomercúrico* intermediario es tratado con borohidruro de sodio, $NaBH_4$, la demercuración produce un alcohol. Por ejemplo:

1. $Hg(OAc)_2$, H_2O/THF
2. $NaBH_4$

1-Metilciclopenteno **1-Metilciclopentanol (92%)**

La oximercuración de alquenos es casi análoga a la formación de halohidrina; la reacción es iniciada por la adición electrofílica del ion Hg^{2+} (mercúrico) al alqueno para poder dar un *ion mercurinio* intermediario, cuya estructura es parecida a la del ion bromonio **(figura 8.3)**. La adición nucleofílica de agua como en la formación de halohidrinas, seguida por la pérdida de un protón, forma un producto organomercúrico estable. La etapa final, la reacción de demercuración del compuesto organomercúrico con borohidruro de sodio es compleja y al parecer involucra radicales. Nótese que la regioquímica de la reacción corresponde a la adición de agua de Markovnikov; esto es, el grupo −OH se une al átomo de carbono más sustituido, y el −H se une al carbono menos sustituido. El hidrógeno que reemplaza al mercurio en la etapa de desmercuración puede unirse desde uno u otro lado de la molécula en función de las circunstancias exactas.

1-Metil-ciclopenteno → $Hg(OAc)_2$ (1) → [Ion mercurinio → H_2O (2) → Compuesto organomercúrico] → $NaBH_4$ (3) → 1-Metil-ciclopentanol (92% de rendimiento)

Figura 8.3 Mecanismo de la oximercuración de un alqueno para producir un alcohol. [1] la adición electrofílica de Hg^{2+} da un ion mercurinio, el que [2] reacciona con agua como en la formación de halohidrina. La pérdida de un protón resulta en un producto organomercúrico y [3] la reacción con $NaBH_4$ remueve al mercurio. El producto de la reacción es el alcohol más sustituido, correspondiente a la regioquímica de Markovnikov.

Problema 8.7

¿Qué producto esperaría de la oximercuración-demercuración de los siguientes alquenos?

(a) $CH_3CH_2CH_2CH{=}CH_2$

(b) $CH_3C(CH_3){=}CHCH_2CH_3$

Problema 8.8

¿De qué alquenos se pueden preparar los siguientes alcoholes?

(a) $CH_3C(OH)(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$

(b) (ciclohexil)CH(OH)CH₃

8.5 Hidratación de alquenos: adición de agua (H_2O) por hidroboración

Además del método de oximercuración-desmercuración, el cual forma el producto de Markovnikov, también es útil un método complementario que produzca el producto antiMarkovnikov. Descubierta en 1959 por H. C. Brown y llamada **hidroboración**, la reacción involucra la adición de un enlace B−H del borano, BH_3, a un alqueno para producir un organoborano intermediario, RBH_2. La oxidación del organoborano por reacción con peróxido de hidrógeno, H_2O_2 en medio básico da un alcohol. Por ejemplo:

2-Metil-2-penteno → BH_3, THF disolvente → [Organoborano intermediario] → H_2O_2, OH^- → 2-Metil-3-pentanol

El borano es muy reactivo como ácido de Lewis debido a que el átomo de boro tiene únicamente seis electrones en su capa de valencia. En disolución de tetrahidrofurano, el BH_3 acepta un par de electrones de una molécula del disolvente en una reacción ácido-base de Lewis para completar su octeto y formar un complejo estable BH_3−THF.

Electrofílico

Borano **THF** **Complejo BH_3–THF**

Cuando un alqueno reacciona con BH_3 en disolución de THF, ocurre rápidamente tres veces la adición al enlace doble y forma un *trialquilborano*, R_3B; por ejemplo, 1 equivalente molar de BH_3 se adiciona a 3 equivalentes molares de ciclohexeno para producir triciclohexilborano. Cuando el triciclohexilborano es tratado con peróxido de hidrógeno acuoso (H_2O_2) en disolución básica, sucede una oxidación: se rompen los tres enlaces C−B, los grupos −OH se unen a los tres carbonos y son producidos 3 equivalentes de ciclohexanol. El efecto neto de la hidroboración-oxidación en dos etapas es la hidratación del enlace doble del alqueno.

3 **Ciclohexeno** —BH_3, THF disolvente→ **Triciclohexilborano** —H_2O_2, H_2O, NaOH→ 3 **Ciclohexanol (87%)** + $B(OH)_3$

Una de las características que hace de tanta utilidad la reacción de hidroboración es la regioquímica que resulta cuando se hidrobora un alqueno asimétrico; por ejemplo, la hidroboración-oxidación del 1-metilciclopenteno produce *trans*-2-metilciclopentanol. Tanto el boro como el hidrógeno se adicionan al alqueno desde la misma cara del enlace doble; esto es, con **estereoquímica sin**, lo opuesto de anti, con el boro uniéndose al carbono menos sustituido. Durante la etapa de oxidación, el boro es reemplazado por un −OH con la misma estereoquímica, resultando en una adición de agua total sin, antiMarkovnikov. Esta estereoquímica resultante es particularmente útil porque es complementaria de la regioquímica de Markovnikov observada para la oximercuración-demercuración.

1-Metilciclopenteno —BH_3, THF disolvente→ [**Organoborano intermediario**] —H_2O_2, OH^-→ ***trans*-2-Metilciclopentanol (85% de rendimiento)**

¿Por qué la hidroboración de alquenos sucede con regioquímica antiMarkovnikov, produciendo el alcohol menos sustituido? La hidroboración difiere de varias otras reacciones de adición de alqueno que ocurre en una sola etapa sin un carbocatión intermediario **(figura 8.4)**. Debido a que los enlaces C—H y C—B se forman al mismo tiempo y a partir de la misma cara del alqueno, resulta una estereoquímica sin. La regioquímica de antiMarkovnikov ocurre debido a que la fijación de boro se ve favorecida en el átomo de carbono estéricamente menos impedido del alqueno en lugar de en el carbono más impedido.

BH_3

1-Metil-ciclopenteno

Impedimento estérico aquí

No formado

H_2O_2, OH^-

***trans*-2-Metil-ciclopentanol**

Figura 8.4 Mecanismo de hidroboración de alquenos. La reacción ocurre en una sola etapa en la cual los enlaces C—H y C—B se forman al mismo tiempo y en la misma cara del enlace doble. El estado de transición con menor energía más rápidamente formado es el que tiene menor impedimento estérico, llevando a una regioquímica anti-Markovnikov.

Ejemplo resuelto 8.1 Predicción de los productos formados en una reacción

¿Qué productos obtendría de la reacción del 2,4-dimetil-2-penteno con:

(a) BH_3, seguido por H_2O_2, OH^-? **(b)** $Hg(OA_c)_2$, seguido por $NaBH_4$?

Estrategia

Cuando haga la predicción del producto de una reacción tiene que recordar lo que conoce acerca del tipo de reacción que se está realizando y aplicar ese conocimiento al caso específico con el que está tratando. En el ejemplo presente, recuerde que los dos métodos de hidratación —hidroboración-oxidación y oximercuración —demercuración— dan productos complementarios. La hidroboración-oxidación ocurre con estereoquímica sin y da productos de adición antiMarkovnikov; la oximercuración-demercuración da el producto de Markovnikov.

Solución

H_3C CH_3
$CH_3CHCH{=}CCH_3$

(a) **2,4-Dimetil-2-penteno** (b)

1. BH_3
2. H_2O_2, OH^-

1. $Hg(OAc)_2$, H_2O
2. $NaBH_4$

H_3C H CH_3
$CH_3CHC{-}CCH_3$
HO H

2,4-Dimetil-3-pentanol

H_3C H CH_3
$CH_3CHC{-}CCH_3$
H OH

2,4-Dimetil-2-pentanol

Sintetizar un alcohol

Ejemplo resuelto 8.2

¿Cómo puede preparar el siguiente alcohol?

? ⟶ CH_3
$CH_3CH_2CHCHCH_2CH_3$
OH

Estrategia

Los problemas que requieran de la síntesis de una molécula objetivo específica, deben resolverse siempre hacia atrás. Observe el objetivo, identifique su(s) grupo(s) funcional(es) y pregúntese "¿cuáles son los métodos para preparar este grupo funcional?". En el ejemplo presente, la molécula objetivo es un alcohol secundario (R_2CHOH) y hemos visto que los alcoholes pueden prepararse a partir de alquenos por hidroboracón-oxidación u oximercuración. El carbono que porta el —OH en el producto debe haber sido un carbono del doble enlace en el alqueno reactivo, por lo que hay dos posibilidades: 4-metil-2-hexeno y 3-metil-3-hexeno.

Agregue un –OH aquí
CH_3
$CH_3CH_2CHCH{=}CHCH_3$

4-Metil-2-hexeno

Agregue un –OH aquí
CH_3
$CH_3CH_2C{=}CHCH_2CH_3$

3-Metil-3-hexeno

El 4-metil-2-hexeno tiene un enlace doble disustituido, RCH=CHR′, y probablemente dará una mezcla de dos alcoholes con cualquier método de hidratación, dado que la regla de Markovnikov no se aplica a alquenos sustituidos simétricamente; sin embargo, el 3-metil-3-hexeno tiene un

enlace doble trisustituido y dará únicamente el producto deseado en hidratación antiMarkovnikov utilizando el método de hidroboración-oxidación.

Solución

$$\underset{\textbf{3-Metil-3-hexeno}}{CH_3CH_2\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}{=}CHCH_2CH_3} \xrightarrow[\text{2. } H_2O_2,\ OH^-]{\text{1. } BH_3,\ THF} CH_3CH_2\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}H\underset{\underset{OH}{|}}{C}HCH_2CH_3$$

Problema 8.9

Muestre las estructuras de los productos que obtendría por la hidroboración-oxidación de los siguientes alquenos:

(a) $CH_3\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}{=}CHCH_2CH_3$ **(b)** (etilidenciclohexano: ciclohexano con $=CHCH_3$)

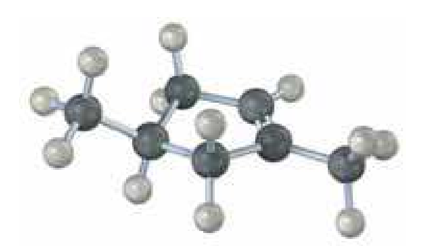
Problema 8.10

¿Qué alquenos pueden ser utilizados para preparar los siguientes alcoholes por hidroboración-oxidación?

(a) $CH_3\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}HCH_2CH_2OH$ **(b)** $CH_3\overset{\overset{H_3C}{|}}{C}H\overset{\overset{OH}{|}}{C}HCH_3$ **(c)** (ciclohexano con CH_2OH)

Problema 8.11

El siguiente cicloalqueno da una mezcla de dos alcoholes en la hidroboración seguida por oxidación; dibuje la estructura de ambos y explique el resultado.



8.6 Reducción de alquenos: hidrogenación

Los alquenos reaccionan con H_2 en presencia de un catalizador metálico tal como paladio o platino para producir los alcanos saturados correspondientes como productos de la adición. Describimos el resultado al decir que el enlace doble ha sido **hidrogenado** o *reducido*. Nótese que la palabra *reducción* es utilizada de manera un poco diferente

en la química orgánica de la que pudo haber aprendido previamente. En química general, una reducción se define como la ganancia de uno o más electrones por un átomo; sin embargo, en química orgánica una **reducción** es una reacción que resulta en una ganancia de densidad electrónica por un carbono, causada por la formación del enlace entre el carbono y el átomo menos electronegativo generalmente hidrógeno o por el rompimiento del enlace entre el carbono y el átomo más electronegativo; por lo general oxígeno, nitrógeno o un halógeno; exploraremos con más detalle este tema en la **sección 10.8**.

Reducción Incrementa la densidad electrónica en el carbono al:
—formar éste: C–H
—al romper uno de éstos: C–O C–N C–X

Una reducción:

$$\text{C=C} + H_2 \xrightarrow{\text{Catalizador}} \text{H–C(H)(H)–C(H)(H)–H}$$

Un alqueno **Un alcano**

El platino y el paladio son los catalizadores más comunes en el laboratorio para la hidrogenación de los alquenos; el paladio se utiliza por lo general como un polvo muy fino “soportado” en un material inerte como el carbón vegetal (Pd/C) para maximizar el área superficial. El platino se utiliza comúnmente como PtO_2, un reactivo llamado *catalizador de Adams* en honor de su descubridor, Roger Adams.

La hidrogenación catalítica, al contrario de la mayor parte de las otras reacciones orgánicas, es un proceso *heterogéneo* en lugar de homogéneo; esto es, la reacción de hidrogenación no ocurre en una disolución homogénea, sino que sucede en la superficie de partículas catalizadoras sólidas. La hidrogenación ocurre usualmente con estereoquímica sin: ambos hidrógenos se añaden al enlace doble desde la misma cara.

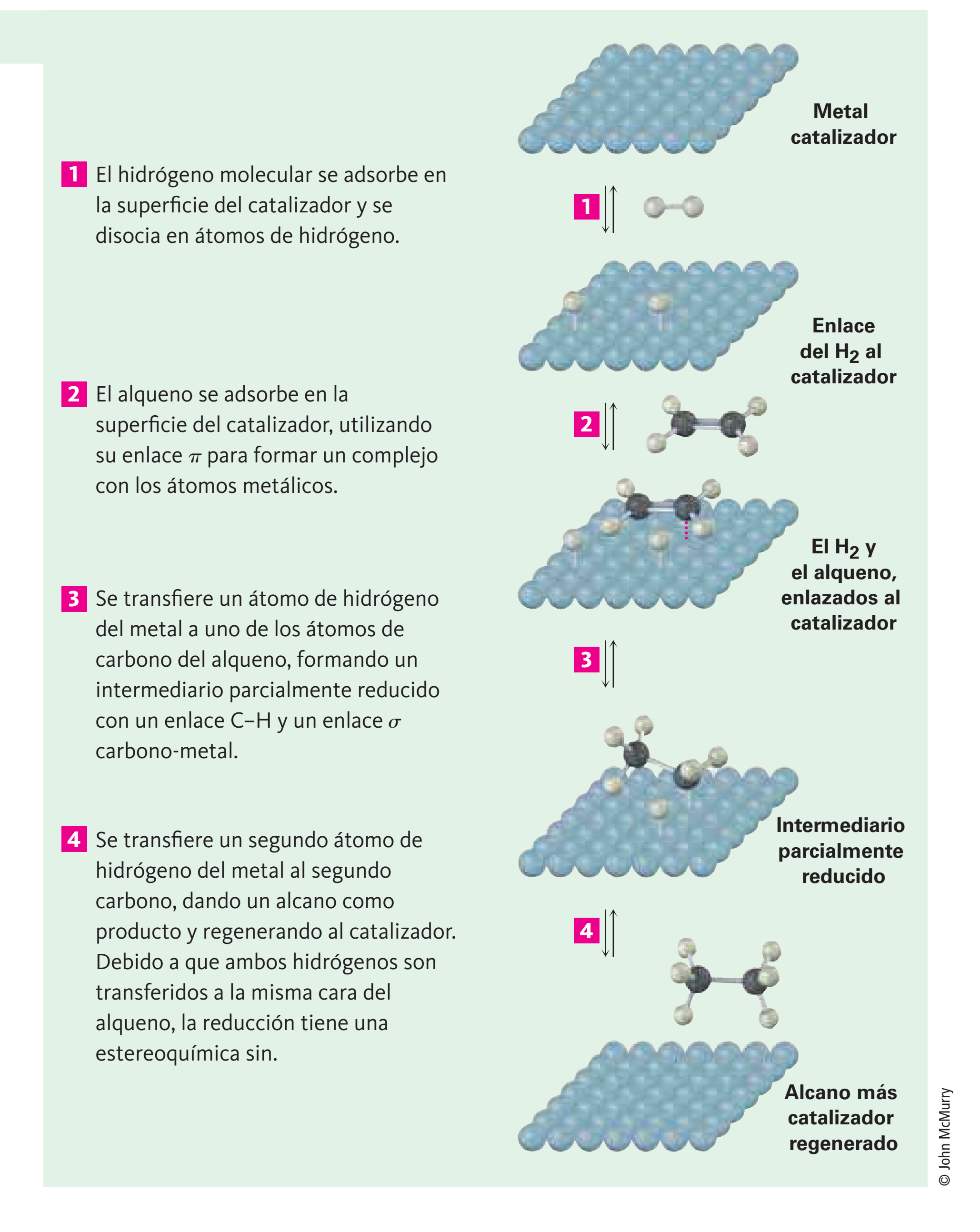
$$\text{1,2-Dimetilciclohexeno} \xrightarrow[CH_3CO_2H \text{ disolvente}]{H_2,\ PtO_2} \text{cis-1,2-Dimetilciclohexano (82\%)}$$

1,2-Dimetil-ciclohexeno **cis-1,2-Dimetil-ciclohexano (82%)**

Como se muestra en la **figura 8.5** la hidrogenación comienza con la adsorción del H_2 en la superficie del catalizador. La complejación entre el catalizador y el alqueno ocurre cuando el orbital vacío en el metal interactúa con el orbital π lleno del alqueno. En las etapas finales, el hidrógeno se inserta en el enlace doble y el producto saturado se difunde alejándose del catalizador. La estereoquímica de la hidrogenación es sin, porque ambos hidrógenos se añaden al enlace doble desde la misma superficie del catalizador.

Figura 8.5 | **MECANISMO**

Mecanismo de hidrogenación de los alquenos. La reacción tiene lugar con estereoquímica sin en la superficie de las partículas catalizadoras insolubles.



Una característica interesante de la hidrogenación catalítica es que la reacción es extremadamente sensible al ambiente estérico alrededor del enlace doble. Como resultado, el catalizador se aproxima con frecuencia sólo a la cara más accesible de un alqueno, dando origen a un solo producto; por ejemplo, en el α-pineno uno de los grupos metilo unidos al anillo con cuatro miembros se mantiene sobre la cara superior del enlace doble y bloquea la aproximación del catalizador de la hidrogenación desde ese lado; por tanto, la reducción ocurre exclusivamente desde el lado inferior para producir el producto que se muestra.

Lado superior del enlace doble bloqueado por el grupo metilo

H_3C CH_3 CH_3 → H_2 Pd/C → H_3C CH_3 H CH_3 H H [H_3C CH_3 H H H CH_3]

α-Pineno

(No formado)

Los alquenos son mucho más reactivos hacia la hidrogenación catalítica que la mayor parte de los otros grupos funcionales insaturados y por tanto la reacción es bastante selectiva. Otros grupos funcionales como los aldehídos, las cetonas, los ésteres y los nitrilos sobreviven sin cambios en condiciones normales de hidrogenación de alquenos, aunque la reacción con estos grupos ocurre bajo condiciones más vigorosas. Nótese en particular que en la hidrogenación del metil 3-fenilpropenoato que se muestra enseguida, el anillo aromático no es reducido por el hidrógeno y el paladio, aun cuando contiene enlaces dobles visibles.

H_2 / Pd/C en etanol

2-Ciclohexenona → **Ciclohexanona** **(cetona no reducida)**

H_2 / Pd/C en etanol

Metil 3-fenilpropenoato → **Metil 3-fenilpropanoato** **(anillo aromático no reducido)**

H_2 / Pd/C en etanol

Ciclohexilideneacetontrilo → **Ciclohexilacetonitrilo** **(nitrilo no reducido)**

Además de su utilidad en el laboratorio, la hidrogenación catalítica también es importante en la industria alimentaria, donde los aceites vegetales insaturados son reducidos en gran escala para producir las grasas saturadas utilizadas en la margarina y en los productos para cocinar **(figura 8.6)**. Como veremos en la **sección 27.1**, los aceites vegetales son triésteres de glicerol, $HOCH_2CH(OH)CH_2OH$, con tres ácidos carboxílicos de cadena larga llamados *ácidos grasos*. Los ácidos grasos por lo general son poliinsaturados y sus enlaces dobles tienen invariablemente estereoquímica cis. La hidrogenación completa produce los *ácidos grasos* saturados correspondientes, pero la hidrogenación incompleta resulta con frecuencia en la isomerización cis-trans parcial

de un enlace doble restante. Cuando se comen y se digieren, se liberan los ácidos grasos trans, aumentando los niveles de colesterol en la sangre, lo que contribuye a originar problemas coronarios potenciales.

Figura 8.6 La hidrogenación catalítica de grasas poliinsaturadas lleva a productos saturados, junto con una pequeña cantidad de grasas con isomería trans.

Las reducciones de enlace doble son muy comunes en las rutas biológicas, aunque el mecanismo del proceso es, por supuesto, diferente de la hidrogenación catalítica sobre paladio que ocurre en el laboratorio. Al igual que con las hidrataciones biológicas **(sección 8.4)**, las reducciones biológicas generalmente se presentan en dos pasos y se requiere que el enlace doble sea adyacente a un grupo carbonilo. En la primera etapa, el agente reductor biológico NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido), añade un ion hidruro (H:$^-$) al doble enlace para dar un anión. En segundo lugar, el anión es protonado por el ácido HA, lo que además conduce a la adición total de H_2. Un ejemplo es la reducción de la *trans*-crotonil ACP para producir butiril ACP, un paso implicado en la biosíntesis de ácidos grasos **(figura 8.7)**.

Figura 8.7 Reducción del enlace doble carbono-carbono en el *trans*-crotonil ACP, un paso en la biosíntesis de ácidos grasos. **Un hidrógeno** se libera de NADPH como un ion hidruro, H:$^-$; el **otro hidrógeno** se entrega por la protonación del anión intermediario con un ácido, HA.

Problema 8.12

¿Qué productos obtendría a partir de la hidrogenación catalítica de los siguientes alquenos?

(a) $CH_3C(CH_3){=}CHCH_2CH_3$

(b) 3,3-dimetilciclopenteno (CH_3, CH_3)

(c) H_3C, CH_3, C, CH_3 (3-terc-butilciclohexeno) = H, CH_3, CH_3, C, CH_3

8.7 Oxidación de alquenos: epoxidación e hidroxilación

Al igual que la palabra *reducción* utilizada en la sección previa para la adición de hidrógeno a un enlace doble, la palabra *oxidación* tiene un significado un poco diferente en química orgánica del que puede usted haber aprendido previamente. En química general, una oxidación se define como la pérdida de uno o más electrones por un átomo; sin embargo, en química orgánica una **oxidación** es una reacción que resulta en una pérdida de densidad electrónica por un carbono, causada por la formación de un enlace entre el carbono y un átomo más electronegativo, por lo general oxígeno, nitrógeno o un halógeno, o por el rompimiento de un enlace entre el carbono y el átomo menos electronegativo, por lo regular hidrógeno. Nótese que con frecuencia una *oxidación* añade oxígeno, mientras que con frecuencia una *reducción* añade hidrógeno.

Oxidación Disminuye la densidad electrónica en el carbono al:

— formarse uno de éstos: C–O C–N C–X

— o romperse éste: C–H

En el laboratorio, los alquenos se oxidan para dar *epóxidos* en el tratamiento con un peroxiácido (RCO_3H), como el ácido *meta*-cloroperoxibenzoico. Un **epóxido**, también llamado *oxirano*, es un éter cíclico con un átomo de oxígeno en un anillo con tres miembros. Por ejemplo:

Ciclohepteno + Ácido *meta*-cloroperoxibenzoico $\xrightarrow[\text{disolvente}]{CH_2Cl_2}$ 1,2-Epoxicicloheptano + Ácido *meta*-clorobenzoico

Los peroxiácidos transfieren un átomo de oxígeno al alqueno con estereoquímica sin, ambos enlaces C–O se forman en la misma cara del enlace doble, a través de un

mecanismo de una etapa sin intermediarios; se transfiere el átomo de oxígeno más alejado del grupo carbonilo.

Alqueno **Peroxiácido** **Epóxido** **Ácido**

Otro método para la síntesis de epóxidos es a través del uso de halohidrinas, preparadas por adiciones electrofílicas de HO$-$X a alquenos **(sección 8.3)**. Cuando se trata una halohidrina con una base, se elimina el HX y se produce un epóxido.

Cl_2, H_2O; NaOH, H_2O; + H_2O + NaCl

Ciclohexeno ***trans*-2-Cloro-ciclohexanol** **1,2-Epoxiciclohexano (73%)**

Los epóxidos experimentan con el agua una reacción catalizada por ácido y con ruptura de anillo con agua (una *hidrólisis*) para dar el 1,2-dialcohol (*diol*) correspondiente, llamado también **glicol**; por tanto, el resultado neto de las dos etapas epoxidación/hidrólisis de alqueno es la **hidroxilación**, la adición de un grupo $-$OH a cada uno de los dos carbonos del enlace doble. De hecho, se producen cada año en el mundo más de 18 millones de toneladas métricas de etilenglicol, $HOCH_2CH_2OH$, la mayor parte utilizado como anticongelante automotriz, por epoxidación de etileno seguida por hidrólisis.

Epoxidación; H_3O^+

Un alqueno **Un epóxido** **Un 1,2-diol**

La apertura del epóxido catalizada por ácido tiene lugar por protonación del epóxido para incrementar su reactividad, seguida de la adición nucleofílica de agua. Esta adición nucleofílica es análoga a la etapa final de la bromación de alquenos, en la cual se rompe un ion bromonio cíclico por un nucleófilo **(sección 8.2)**. Es decir, resulta un

trans-1,2-diol cuando se rompe un epoxicicloalcano por un ácido acuoso, al igual que resulta un *trans*-1,2-dibromuro cuando se broma un cicloalqueno. Veremos con más detalle la química de epóxidos en la **sección 18.6**.

1,2-Epoxiciclohexano

trans-1,2-Ciclohexanodiol (86%)

Recuerde lo siguiente:

Ciclohexeno

trans-1,2-Dibromociclohexano

Puede realizarse directamente la hidroxilación sin pasar a través del epóxido intermediario al tratar un alqueno con tetróxido de osmio, OsO_4. La reacción ocurre con estereoquímica sin y no involucra un carbocatión intermediario; en su lugar, sucede a través de un *osmato* cíclico intermediario, el cual se forma en una sola etapa por adición de OsO_4 al alqueno; este osmato cíclico se rompe utilizando bisulfito de sodio acuoso, $NaHSO_3$.

1,2-Dimetilciclopenteno

Un osmato cíclico intermediario

***cis*-1,2-Dimetil-1,2-ciclopentanodiol (87%)**

Debido a que el tetróxido de osmio, OsO_4, es muy caro y *muy* tóxico, la reacción se realiza por lo general utilizando únicamente una pequeña cantidad catalítica de OsO_4 en presencia de una cantidad estequiométrica de un cooxidante seguro y económico como el *N*-óxido de *N*-metilmorfolina, abreviado como NMO. El osmato intermediario formado inicialmente reacciona con rapidez con el NMO para producir el diol como

producto más *N*-metilmorfolina y OsO_4 reoxidado. El OsO_4 reacciona con más alqueno en un ciclo catalítico.

Catalizador OsO_4
Acetona, H_2O

1-Fenil-ciclohexeno

Osmato

H_3C O^- N^+ O

(*N*-Óxido de *N*-metilmorfolina, NMO)

OH OH H

cis-1-Fenil-1,2-ciclohexanodiol (93%)

+ OsO_4

+ CH_3 N O

N-Metil-morfolina

Problema 8.13

¿Qué producto esperaría de la reacción del *cis*-2-buteno con ácido *meta*-cloroperoxibenzoico? Muestre la estereoquímica.

Problema 8.14

¿Cómo prepararía cada uno de los siguientes compuestos empezando con un alqueno?

(a) H, OH, OH, CH_3 (ciclohexano)

(b) HO OH; $CH_3CH_2CHCCH_3$; CH_3

(c) HO OH; $HOCH_2CHCHCH_2OH$

8.8 Oxidación de alquenos: separación en compuestos de carbonilo

En todas las reacciones de adición de alquenos que hemos visto hasta ahora, se ha convertido en un enlace sencillo al enlace doble carbono-carbono pero se ha dejado intacto el carbono del esqueleto. Sin embargo, hay reactivos oxidantes poderosos que romperán los enlaces C=C y producirán dos fragmentos que contengan grupos carbonilo.

El ozono (O_3) es quizás el reactivo más útil para la ruptura de enlaces dobles. Preparado al pasar un flujo de oxígeno a través de una descarga eléctrica de alto voltaje, el ozono se adiciona rápidamente al enlace C=C de un alqueno a bajas temperaturas para dar un intermediario cíclico llamado *molozónido*. Una vez formado, el molozónido se rearregla espontáneamente para formar un **ozónido** y aunque no estudiaremos con

detalle el mecanismo de esta transposición, el molozónido se separa en dos fragmentos que se recombinan en una manera diferente.

$$3\ O_2 \xrightarrow[\text{eléctrica}]{\text{Descarga}} 2\ O_3$$

$$\text{C=C} \xrightarrow[CH_2Cl_2,\ -78\ °C]{O_3} [\text{molozónido}] \longrightarrow \text{ozónido} \xrightarrow[CH_3CO_2H/H_2O]{Zn} \text{C=O} + \text{O=C}$$

Un alqueno **Un molozónido** **Un ozónido**

Los ozónidos con baja masa molecular son explosivos y por tanto no son aislados; por el contrario, el ozónido se trata inmediatamente con un agente reductor como el zinc metálico en ácido acético para convertirlo en compuestos de carbonilo. El resultado neto de la secuencia de ozonólisis-reducción es que se rompe el enlace C=C y el oxígeno se une doblemente a cada uno de los carbonos del alqueno original; si se ozoniza un alqueno con un enlace doble tetrasustituido, resultan dos fragmentos de cetona; si se ozoniza un alqueno con un enlace doble trisustituido, resultan una cetona y un aldehído; y así sucesivamente.

$$\text{Isopropilideneciclohexano} \xrightarrow[2.\ Zn,\ H_3O^+]{1.\ O_3} \text{Ciclohexanona} + CH_3CCH_3\ (\text{C=O})$$

Isopropilideneciclohexano (tetrasustituido) → **Ciclohexanona** + **Acetona**

84%; dos cetonas

$$CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7COCH_3 \xrightarrow[2.\ Zn,\ H_3O^+]{1.\ O_3} CH_3(CH_2)_7CH{=}O + HC(CH_2)_7COCH_3$$

Metil 9-octadecenoato (disustituido) → **Nonanal** + **Metil 9-oxononanoato**

78%; dos aldehídos

También causan la ruptura del enlace doble varios reactivos oxidantes diferentes al ozono aunque la reacción no se usa con frecuencia; por ejemplo, el permanganato de potasio ($KMnO_4$) en disolución neutra o ácida rompe los alquenos para dar productos que contengan carbonilo, y si están presentes hidrógenos en el doble enlace, se producen ácidos carboxílicos; si están presentes dos hidrógenos en un carbono, se forma CO_2.

$$CH_3CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)CH{=}CH_2 \xrightarrow[H_3O^+]{KMnO_4} CH_3CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)COOH + CO_2$$

3,7-Dimetil-1-octeno → **Ácido 2,6-dimetilheptanoico (45%)**

Además de la ruptura directa con ozono o $KMnO_4$, también puede separarse un alqueno en un proceso de dos etapas, por hidroxilación inicial a un 1,2-diol analizado en la sección anterior seguida por el tratamiento con ácido peryódico, HIO_4. Si los dos grupos −OH están en una cadena abierta, resultan dos compuestos de carbonilo. Si los dos grupos −OH están en un anillo, se forma un compuesto dicarbonílico sencillo

de cadena abierta. Como se indica en los siguientes ejemplos, la reacción de ruptura sucede a través de un peryodato cíclico intermediario.

HIO_4 / H_2O, THF

Un 1,2-diol → **Peryodato cíclico intermediario** → **6-Oxoheptanal (86%)**

HIO_4 / H_2O, THF

Un 1,2-diol → **Peryodato cíclico intermediario** → 2 **Ciclopentanona (81%)**

Ejemplo resuelto 8.3 Predicción del reactivo en una reacción de ozonólisis

¿Qué alqueno produciría una mezcla de ciclopentanona y propanal en el tratamiento con ozono seguido por reducción con zinc?

? → 1. O_3 2. Zn, ácido acético → ciclopentanona + CH_3CH_2CH=O

Estrategia

La reacción de un alqueno con ozono, seguida de una reducción con zinc, rompe el enlace doble carbono-carbono y da dos fragmentos que contienen carbonilos, esto es, el enlace C=C se convierte en dos enlaces C=O. Trabajando hacia atrás desde los productos que contienen carbonilos, el alqueno precursor puede encontrarse al remover el oxígeno de cada producto y al unir los dos átomos de carbono para formar un enlace doble

Solución

ciclopentanona (=O) + O=$CHCH_2CH_3$ ⟵ ciclopentilideno=$CHCH_2CH_3$

Problema 8.15

¿Qué productos esperaría obtener de la reacción del 1-metilciclohexeno con los siguientes reactivos?

(a) $KMnO_4$ en disolución ácida **(b)** O_3, seguido por Zn, CH_3CO_2H

Problema 8.16

Proponga estructuras para los alquenos que produzcan los siguientes productos en la reacción con ozono seguida por un tratamiento con Zn:

(a) $(CH_3)_2C=O + H_2C=O$ **(b)** 2 equivalentes de $CH_3CH_2CH=O$

8.9 Adición de carbenos a alquenos: síntesis del ciclopropano

Otro tipo de adición de alquenos es la reacción con un *carbeno* para producir un ciclopropano. Un **carbeno, R_2C:**, es una molécula neutra que contiene un carbono divalente con sólo seis electrones en su capa de valencia; por tanto, es altamente reactivo y es generado únicamente como intermediario de una reacción, en lugar de como una molécula aislable. Debido a que son deficientes en electrones, los carbenos se comportan como electrófilos y reaccionan con enlaces C=C nucleofílicos y la reacción ocurre en una sola etapa sin intermediarios.

C=C + R_2C: ⟶ ciclopropano

Un alqueno **Un carbeno** **Un ciclopropano**

Uno de los métodos más sencillos para generar un carbeno sustituido es por tratamiento de cloroformo, $CHCl_3$, con una base fuerte como el KOH. Como se muestra en la **figura 8.8**, la pérdida de un protón del $CHCl_3$ da el anión triclorometanuro, $^{-}$**:**CCl_3, el cual expulsa un ion Cl^- de manera espontánea para producir diclorocarbeno, **:**CCl_2.

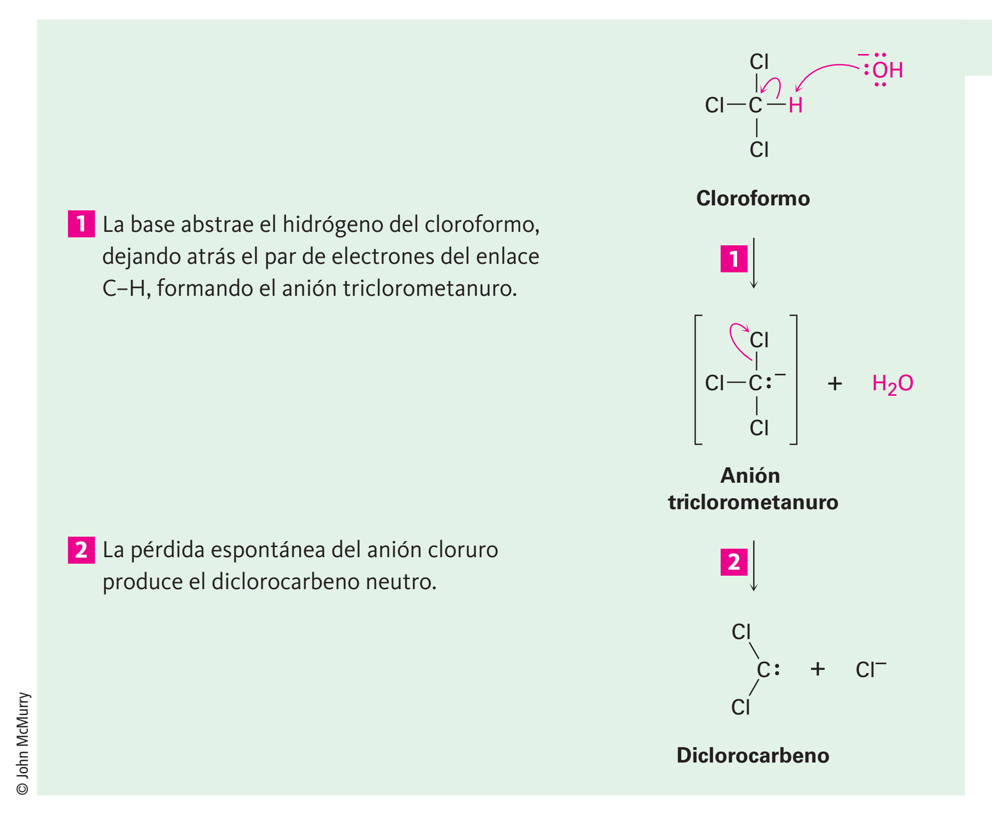


Figura 8.8 | **MECANISMO**

Mecanismo de la formación del diclorocarbeno por la reacción de cloroformo con una base fuerte. La desprotonación del $CHCl_3$ produce el anión triclorometanuro, $^{-}$**:**CCl_3, el cual espontáneamente expulsa un ion Cl^-.

El átomo de carbono del diclorocarbeno tiene hibridación sp^2, con un orbital *p* vacío que se extiende encima y debajo del plano de los tres átomos y con un par de electrones sin compartir que ocupa el tercer lóbulo sp^2. Nótese que esta descripción electrónica del diclorocarbeno es similar a la del carbocatión **(sección 7.9)** respecto a la hibridación sp^2 del carbono y al orbital *p* vacío. Los mapas de potencial electrostático muestran esta similitud **(figura 8.9)**.

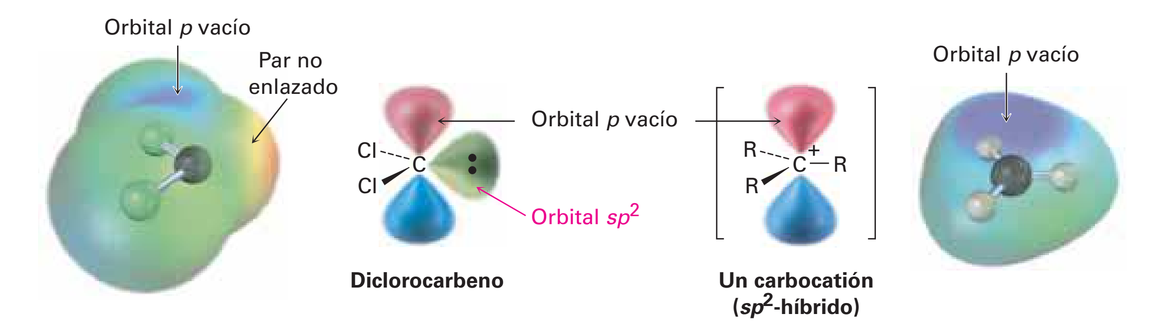


Figura 8.9 La estructura del diclorocarbeno. Los mapas de potencial electrostático muestran cómo la **región positiva** coincide con el orbital *p* vacío en el diclorocarbeno y en el carbocatión (CH_3^+). La **región negativa** en el mapa del diclorocarbeno coincide con el par de electrones no enlazado.

Si se genera el diclorocarbeno en presencia de un alqueno, ocurre la adición al enlace doble y se forma un diclorociclopropano. Como muestra la reacción de diclorocarbeno con *cis*-2-penteno, la adición es **estereoespecífica**, lo que significa que sólo se forma un único estereoisómero como producto; por ejemplo, a partir de un alqueno cis sólo se produce ciclopropano cis-disustituido; a partir de un alqueno trans, sólo se produce ciclopropano trans-disustituido.

$$\text{cis-2-Penteno} + CHCl_3 \xrightarrow{KOH} \text{cis-1,1-dicloro-2-etil-3-metilciclopropano} + KCl$$

***cis*-2-Penteno**

$$\text{Ciclohexeno} + CHCl_3 \xrightarrow{KOH} \text{7,7-diclorobiciclo[4.1.0]heptano} + KCl$$

Ciclohexeno

El mejor método para preparar ciclopropanos no halogenados es mediante un proceso llamado **reacción de Simmons-Smith**. Investigada inicialmente por la compañía Du Pont, esta reacción no involucra un carbeno libre y en lugar de éste utiliza un

carbenoide, un complejo metálico con una reactividad parecida a la de un carbeno. Cuando el diyodometano es tratado con una mezcla de zinc-cobre especialmente preparada, se forma yoduro de (yodometil)zinc, ICH_2ZnI. En presencia de un alqueno, el yoduro de (yodometil)zinc transfiere un grupo CH_2 al enlace doble y produce el ciclopropano. Por ejemplo, el ciclohexeno reacciona con un buen rendimiento para dar el ciclopropano correspondiente. Aunque no trataremos los detalles del mecanismo, la adición de un carbeno a un alqueno es una clase general de reacciones denominadas *cicloadiciones*, las cuales estudiaremos con más detalle en el capítulo 30.

$$CH_2I_2 + Zn(Cu) \longrightarrow ICH_2{-}ZnI \quad [\text{"}{:}CH_2\text{"}]$$

Diyodometano **Yoduro de (yodometil) zinc (un carbenoide)**

$$\text{Ciclohexeno} + CH_2I_2 \xrightarrow[\text{Éter}]{Zn(Cu)} \text{Biciclo[4.1.0]heptano} + ZnI_2$$

Ciclohexeno **Biciclo[4.1.0]heptano (92%)**

Problema 8.17

¿Qué productos esperaría de las siguientes reacciones?

(a) Metilenciclohexano ($=CH_2$) $+ CHCl_3 \xrightarrow{KOH}$?

(b) $CH_3CH(CH_3)CH_2CH{=}CHCH_3 + CH_2I_2 \xrightarrow{Zn(Cu)}$?

8.10 Adiciones de radicales a alquenos: crecimiento de la cadena en polímeros

En la **sección 6.3** hicimos una breve introducción a las reacciones por radicales y en esa ocasión mencionamos que pueden añadirse radicales a los enlaces C=C, tomando un electrón del enlace doble y dejando uno en el átomo de carbono para producir un radical nuevo. Ahora veremos el proceso con más detalle, enfocándonos en la síntesis industrial de los polímeros de alqueno. Un **polímero** es simplemente una molécula grande, a veces *muy* grande, formada por la unión repetitiva de varias moléculas pequeñas entre sí, llamadas **monómeros**.

La naturaleza hace un gran uso de los polímeros biológicos, por ejemplo, la celulosa es un polímero formado por la repetición de unidades del monómero glucosa; las

proteínas son polímeros formados por la repetición de monómeros de aminoácidos; y los ácidos nucleicos son polímeros formados por la repetición de monómeros de nucleótidos.

Celulosa, un polímero de la glucosa

Glucosa

Celulosa

Proteína, un polímero de aminoácidos

Un aminoácido

Una proteína

Ácido nucleico, un polímero de nucleótidos

Un nucleótido

Un ácido nucleico

Los polímeros sintéticos, tales como el polietileno, son químicamente más simples que los biopolímeros, pero todavía hay una gran diversidad en sus estructuras y propiedades, dependiendo de la identidad de los monómeros y las condiciones de la reacción utilizada para la polimerización. Los polímeros sintéticos más sencillos son aquellos que resultan cuando un alqueno es tratado con una pequeña cantidad de un radical como catalizador; por ejemplo, el etileno produce polietileno, un alcano enorme que puede tener un peso molecular de más de *6 millones* de uma y puede contener

hasta *200 000* unidades de monómeros incorporados en una gigantesca cadena de hidrocarburos. En todo el mundo se fabrican al año aproximadamente 80 millones de toneladas métricas de polietileno.

Polietileno: un polímero sintético de alqueno

Etileno **Polietileno**

El polietileno y otros polímeros sencillos de alqueno se llaman polímeros de **cadena en crecimiento**, ya que se forman en un proceso de reacción en cadena en la que un iniciador se adiciona a un enlace carbono-carbono doble para producir un reactivo intermediario. El intermediario reacciona con una segunda molécula de monómero para producir un nuevo intermediario, que reacciona con una tercera unidad de monómero y así sucesivamente.

Históricamente, la polimerización del etileno se realizaba a alta presión (1000-3000 atm) y a temperatura elevada (100-250 °C) en presencia de un catalizador como el peróxido de benzoilo, aunque ahora se utilizan con más frecuencia otros catalizadores y condiciones de reacción. La etapa clave es la adición de un radical al enlace doble del etileno, una reacción similar en varios aspectos a la que sucede en la adición de un electrófilo. Al escribir el mecanismo, recuerde que se utiliza una flecha curva con media punta, o “anzuelo” ⌒ para mostrar el movimiento de un solo electrón, por lo contrario, se utiliza una flecha curva con punta completa para mostrar el movimiento de un par de electrones en una reacción polar.

- **Iniciación** La reacción de polimerización se inicia cuando unos cuantos radicales son generados por el calentamiento de una pequeña cantidad del catalizador peróxido de benzoílo para romper el enlace débil O–O. El radical benzoiloxi formado inicialmente pierde CO_2 y da un radical fenilo (Ph·), que se adiciona al enlace C=C de etileno para iniciar el proceso de polimerización. Un electrón par del enlace doble del etileno con el electrón impar del radical fenilo forman un nuevo enlace C=C, y el otro electrón permanece en el carbono.

Calor → 2 [Radical benzoiloxi] → 2 Ph· + 2 CO_2

Peróxido de benzoílo **Radical benzoiloxi** **Radical fenil (Ph·)**

$$Ph\cdot + H_2C{=}CH_2 \longrightarrow Ph{-}CH_2CH_2\cdot$$

- **Propagación** La polimerización ocurre cuando se adiciona el radical carbono formado en el etapa de iniciación a otra molécula de etileno para producir otro radical; la repetición del proceso cientos por miles de veces forma la cadena del polímero.

$$Ph{-}CH_2CH_2\cdot \quad H_2C{=}CH_2 \longrightarrow Ph{-}CH_2CH_2CH_2CH_2\cdot \xrightarrow{\text{Se repite muchas veces}} Ph{-}(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2\cdot$$

- **Terminación** A la larga se finaliza el proceso en cadena por una reacción que consume el radical; la combinación de dos cadenas en crecimiento es una posible reacción de terminación de la cadena.

$$2\ R{-}CH_2CH_2\cdot \longrightarrow R{-}CH_2CH_2CH_2CH_2{-}R$$

El etileno no es único en su habilidad para formar un polímero. También experimentan polimerización varios etilenos sustituidos, llamados *monómeros de vinilo*, para producir polímeros con grupos sustituyentes espaciados de manera regular en los átomos de carbono alternados a lo largo de la cadena; por ejemplo, el propileno produce polipropileno y el estireno produce poliestireno.

$$H_2C{=}CHCH_3 \longrightarrow \left(CH_2CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)\right)$$

Propileno **Polipropileno**

$$H_2C{=}CH{-}C_6H_5 \longrightarrow \left(CH_2CH(C_6H_5)CH_2CH(C_6H_5)CH_2CH(C_6H_5)CH_2CH(C_6H_5)\right)$$

Estireno **Poliestireno**

Cuando se polimeriza un monómero de vinilo sustituido asimétricamente como el propileno o el estireno, las etapas de adición de radicales suceden en cualquier extremo del enlace doble para producir un radical primario intermediario ($RCH_2\cdot$) o un radical secundario ($R_2CH\cdot$); sin embargo, al igual que en las reacciones de adición electrofílica encontramos que sólo se forma el radical secundario más sustituido.

$$Ph\cdot \quad H_2C{=}CH(CH_3) \longrightarrow Ph{-}CH_2{-}CH(CH_3)\cdot \qquad \left[Ph{-}CH(CH_3){-}CH_2\cdot\right]$$

Radical secundario **Radical primario (No formado)**

La tabla 8.1 muestra algunos polímeros de alquenos comercialmente importantes, sus usos y los monómeros de vinilo de los cuales están hechos.

Tabla 8.1 Algunos polímeros de los alquenos y sus usos

Monómero	Fórmula	Nombre comercial o común del polímero	Usos
Etileno	$H_2C{=}CH_2$	Polietileno	Empaque, botellas
Propeno (propileno)	$H_2C{=}CHCH_3$	Polipropileno	Molduras, cuerdas, alfombras
Cloroetileno (cloruro de vinilo)	$H_2C{=}CHCl$	Poli(cloruro de vinilo) Tedlar	Aislamiento, películas, tubos
Estireno	$H_2C{=}CHC_6H_5$	Poliestireno	Espuma, molduras
Tetrafluoroetileno	$F_2C{=}CF_2$	Teflón	Juntas, recubrimientos antiadherentes
Acrilonitrilo	$H_2C{=}CHCN$	Orlón, Acrilán	Fibras
Metacrilato de metilo	$H_2C{=}C(CH_3)CO_2CH_3$	Plexiglás, Lucita	Pintura, hojas, molduras
Acetato de vinilo	$H_2C{=}CHOCOCH_3$	Poli (acetato de vinilo)	Pintura, adhesivos, espumas

Predicción de la estructura de un polímero

Ejemplo resuelto 8.4

Muestre la estructura del poli(cloruro de vinilo), un polímero hecho a partir de $H_2C{=}CHCl$; dibuje varias unidades de repetición.

Estrategia

Rompa mentalmente el enlace doble carbono-carbono en la unidad del monómero, y forme enlaces simples al conectar entre sí numerosas unidades.

Solución

La estructura general del poli(cloruro de vinilo) es

$$\left(\!-CH_2\underset{}{\overset{Cl}{\overset{|}{C}H}}-CH_2\overset{Cl}{\overset{|}{C}H}-CH_2\overset{Cl}{\overset{|}{C}H}-\!\right)$$

Problema 8.18

Muestre las unidades de monómero que utilizaría para preparar los siguientes polímeros:

(a)

$$\left(\!-CH_2-\overset{OCH_3}{\overset{|}{C}H}-CH_2-\overset{OCH_3}{\overset{|}{C}H}-CH_2-\overset{OCH_3}{\overset{|}{C}H}-\!\right)$$

(b)

$$\left(\!-\overset{Cl}{\overset{|}{C}H}-\overset{Cl}{\overset{|}{C}H}-\overset{Cl}{\overset{|}{C}H}-\overset{Cl}{\overset{|}{C}H}-\overset{Cl}{\overset{|}{C}H}-\overset{Cl}{\overset{|}{C}H}-\!\right)$$

Problema 8.19

La siguiente reacción entre dos radicales es una de las etapas de terminación de la cadena que ocurren algunas veces para interrumpir la polimerización. Proponga un mecanismo para la reacción, utilizando flechas con forma de anzuelo para indicar el flujo electrónico.

$$2\ \text{–}CH_2\dot{C}H_2 \longrightarrow \text{–}CH_2CH_3 + \text{–}CH{=}CH_2$$

8.11 Adiciones biológicas de radicales a alquenos

La misma alta reactividad de los radicales que hace posible la polimerización de alquenos vista en la sección previa, también dificulta la realización de reacciones por radicales en moléculas complejas; como resultado, existen varias limitaciones en la utilidad de las reacciones de adición de radicales en el laboratorio. A diferencia de una adición *electrofílica*, donde la reacción ocurre una vez y el catión reactivo intermediario se elimina rápidamente en la presencia de un nucleófilo, por lo general el reactivo intermediario en una reacción por *radicales* no se elimina, por lo que reacciona una y otra vez de una manera incontrolable.

Adición electrofílica (se elimina el intermediario, por lo que la reacción se detiene).

C=C —E⁺→ [E–C–C⁺] —Nu⁻→ E–C–C–Nu

Adición de radicales (no se elimina el intermediario, por lo que la reacción no se detiene).

C=C —Rad•→ [Rad–C–C•] —C=C→ Rad–C–C–C–C• —C=C→

En las reacciones biológicas, la situación es diferente a la del laboratorio, sólo se presenta a la vez una molécula de sustrato en el sitio activo de la enzima donde sucede la reacción y esa molécula se mantiene en una posición precisa, con enzimas y otros grupos cercanos de reacción necesarios. Como resultado, las reacciones por radicales biológicas son más controladas y más comunes que las reacciones por radicales industriales o en el laboratorio. Un ejemplo particularmente impresionante ocurre en la biosíntesis de las prostaglandinas a partir del ácido araquidónico, donde se lleva a cabo una secuencia de cuatro adiciones de radicales. En la **sección 6.3** se explicó brevemente el mecanismo de reacción.

Como se muestra en la **figura 8.10**, la síntesis de la prostaglandina comienza con la abstracción de un átomo de hidrógeno del C13 del ácido araquidónico por un radical hierro-oxígeno para dar un radical carbono que reacciona con el O_2 en el C11 a través

de una de sus formas de resonancia. El radical oxígeno que resulta se añade al enlace doble C8-C9 para dar un radical carbono en C8, el cual se adiciona al enlace doble C12-C13 y da un radical carbono en C13. Se adiciona una forma de resonancia de este radical carbono en C15 a una segunda molécula de O_2, completando el esqueleto de la prostaglandina y la reducción del enlace O-O da prostaglandina H_2, llamada PGH_2. La ruta parece complicada, pero el proceso completo está catalizado con un control exquisito por sólo una enzima.

Ácido araquidónico

Prostaglandina H_2

Figura 8.10
Ruta para la biosíntesis de las prostaglandinas a partir de ácido araquidónico. Las etapas 2 y 5 son reacciones de adición de radicales para O_2; las etapas 3 y 4 son adiciones de radicales a enlaces dobles carbono-carbono.

8.12 Estereoquímica de reacción: adición de H_2O a un alqueno aquiral

La mayoría de las reacciones bioquímicas que tienen lugar en el cuerpo, así como muchas reacciones orgánicas en el laboratorio, generan productos con centros quirales. Por ejemplo, la adición de H_2O catalizada por ácido al 1-buteno en el laboratorio produce 2-butanol, un alcohol quiral. ¿Cuál es la estereoquímica de este producto quiral? Si se forma un enantiómero simple, ¿es *R* o *S*? Si se formó una mezcla de enantiómeros, ¿cuánto hay de cada uno? De hecho, el 2-butanol producido es una mezcla racémica de los enantiómeros *R* y *S*. Veamos por qué.

$CH_3CH_2CH{=}CH_2$ —(H_2O, Ácido catalizador)→ (*S*)-2-Butanol (50%) + (*R*)-2-Butanol (50%)

1-Buteno (aquiral) **(*S*)-2-Butanol (50%)** **(*R*)-2-Butanol (50%)**

Para entender por qué se obtiene un producto racémico de la reacción de H_2O con 1-buteno, hay que pensar en el mecanismo de reacción. El 1-buteno es primero protonado para producir un carbocatión secundario intermedio. Ya que el carbono trivalente es sp^2-híbrido y plano, el catión tiene un plano de simetría y es aquiral. En consecuencia, puede reaccionar bien con el H_2O desde la parte superior o inferior por igual. La reacción de la parte superior lleva a (*S*)-2-butanol a través de un estado de transición (ET 1) en la **figura 8.11** y la reacción de la parte inferior lleva a (*R*)-2-butanol a través de ET 2. *Los dos estados de transición son imágenes especulares*, por lo tanto, tienen energías idénticas, se forman a tasas idénticas y tienen la misma probabilidad de ocurrir.

Figura 8.11 Reacción de H_2O con el carbocatión resultante de la protonación del 1-buteno. La reacción de la parte superior lleva a un producto *S* y es la imagen especular de la reacción de la parte inferior, que conduce a productos *R*. Debido a que son energéticamente idénticas, tienen la misma probabilidad y dan lugar a una mezcla racémica de productos. Los puntos de enlace C···O en el estado de transición indican formación de enlaces parciales.

Como regla general, la formación de un nuevo centro quiral por la reacción de reactivos aquirales siempre conduce a una mezcla racémica de productos enantioméricos. Dicho de otra manera, la actividad óptica no puede surgir de la nada; un producto

ópticamente activo sólo puede ser resultado del inicio con un reactivo ópticamente activo o un medio ambiente quiral **(sección 5.12)**.

En contraste con las reacciones de laboratorio, las reacciones biológicas catalizadas por enzimas a menudo generan un enantiómero sencillo de un producto quiral, incluso cuando el sustrato es aquiral. Una etapa en el ciclo del ácido cítrico del metabolismo de los alimentos, por ejemplo, es la adición de agua catalizada por aconitasa al (Z)-aconitato (generalmente llamado *cis*-aconitato) para dar isocitrato.

H_2O / Aconitasa

***cis*-Aconitato (aquiral)** **(2*R*,3*S*)-Isocitrato**

A pesar de que el cis-aconitato es aquiral, sólo se forma el enantiómero (2*R*,3*S*) del producto. Como se discutió en las **secciones 5.11** y **5.12**, el *cis*-aconitato es una molécula proquiral, que durante la reacción es mantenida en un entorno quiral por la enzima aconitasa. En ese entorno quiral, las dos caras del enlace doble son químicamente distintas y la adición se produce sólo en la cara *Re* en el C2.

H_2O / Aconitasa

***cis*-Aconitato** **(2*R*,3*S*)-Isocitrato**

8.13 Estereoquímica de reacción: adición de H_2O a un alqueno quiral

La reacción analizada en la sección anterior implica una adición a un reactivo aquiral y la formación de una mezcla racémica ópticamente inactiva de dos enantiómeros producto. ¿Qué pasaría, sin embargo, si tuviéramos que llevar a cabo la reacción en un enantiómero *sencillo* de un reactivo *quiral*? Por ejemplo, ¿qué resultado estereoquímico sería obtenido de la adición de H_2O a un alqueno quiral, tal como (*R*)-4-metil-1-hexeno? El producto de la reacción, 4-metil-2-hexanol, tiene dos centros quiral y por lo tanto tiene cuatro posibles estereoisómeros.

H_2O / Catalizador ácido

(*R*)-4-Metil-1-hexeno (quiral) **4-Metil-2-hexanol (quiral)**

Pensemos en los dos centros de quiralidad por separado. ¿Qué pasa con la configuración en el C4, el átomo de carbono que tiene al metilo? Ya que el C4 tiene la configuración *R* en el material de partida y el centro de quiralidad no se ve afectado por la reacción, su configuración no cambia. Por lo tanto, la configuración de C4 en el producto sigue siendo *R* (suponiendo que la prioridad relativa de los cuatro grupos adjuntos no cambia por la reacción).

¿Qué pasa con la configuración en el C2, el nuevo centro quiral? Como se muestra en la **figura 8.12**, la estereoquímica en C2 se estabiliza mediante la reacción de H_2O con un carbocatión intermediario en la forma habitual. *Pero este carbocatión no tiene un plano de simetría*, es quiral debido al centro quiral en C4. Debido a que el carbocatión no tiene ningún plano de simetría y es quiral, las caras superior e inferior no reaccionan por igual. Es probable que una de las dos caras, por razones estéricas, sea un poco más accesible que la otra, dando lugar a una mezcla de productos *R* y *S* en alguna proporción que no sea 50:50. Así, dos diastereoisómeros producto, (2*R*,4*R*)-4-metil-2-hexanol y (2*S*,4*R*)-4-metil-2-hexanol, se forman en cantidades desiguales y la mezcla es ópticamente activa.

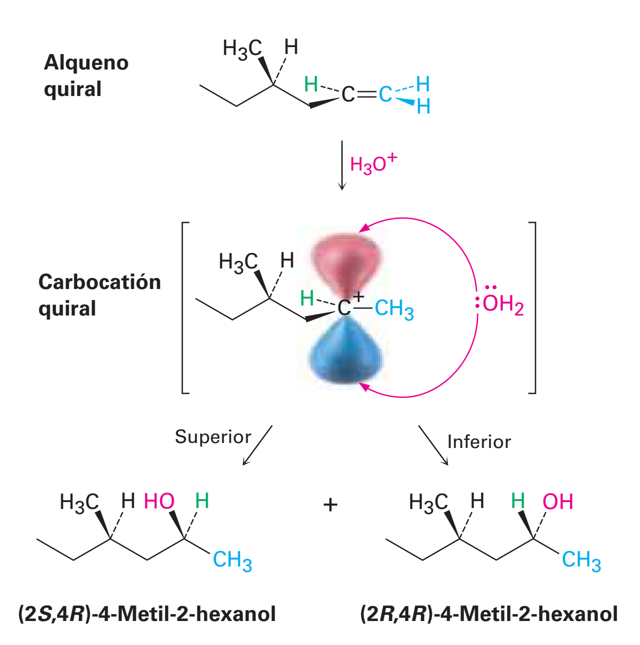


Figura 8.12 Estereoquímica de la adición de H_2O catalizada por el alqueno quiral, (*R*)-4-metil-1-hexeno. Una mezcla diastereomérica de productos 2*R*,4*R* y 2*S*,4*R* se forma en cantidades desiguales, ya que la reacción del carbocatión quiral intermediario no es igualmente probable en la parte superior e inferior. La mezcla de productos es ópticamente activa.

Como regla general, la formación de un nuevo centro quiral por la reacción de un reactivo quiral conduce a cantidades desiguales de productos diastereoisómeros. Si el reactivo quiral es ópticamente activo, ya que sólo se utiliza un enantiómero en lugar de una mezcla racémica, entonces, los productos también son ópticamente activos.

Problema 8.20

¿Qué productos se forman a partir de la hidratación catalizada por ácido del racémico (±)-4-metil-1-hexeno? ¿Qué puede decir acerca de las cantidades relativas de los productos? ¿Es el producto una mezcla ópticamente activa?

Problema 8.21

¿Qué productos se forman a partir de la hidratación del 4-metilciclopenteno? ¿Qué puede decir sobre las cantidades relativas de los productos?

UNA MIRADA MÁS PROFUNDA

Terpenos: alquenos de origen natural

La maravillosa fragancia de las hojas de laurel de California se debe principalmente al mirceno, un terpeno simple.

Desde su descubrimiento en Persia alrededor del año 1000 D.C., se ha sabido que la *destilación de vapor*, la codestilación de materiales de plantas con el agua, produce una fragante mezcla de líquidos llamados *aceites esenciales*. Desde hace mucho tiempo los aceites producidos han sido utilizados como medicamentos, especias y perfumes y su investigación tuvo un papel importante en el surgimiento de la química orgánica como una ciencia durante el siglo XIX.

Químicamente, los aceites esenciales de plantas consisten principalmente en mezclas de compuestos llamados *terpenoides*, pequeñas moléculas orgánicas con una inmensa diversidad de estructuras. Se conocen más de 35,000 terpenoides diferentes. Algunos son moléculas de cadena abierta y otros contienen anillos, algunos son hidrocarburos y otros contienen oxígeno. Los terpenoides hidrocarburos, en particular, son conocidos como terpenos y todos contienen enlaces dobles. Por ejemplo:

Mirceno (aceite de laurel)

α-Pineno (turpentina)

Humuleno (aceite de lúpulo)

β-Santaleno (aceite de sándalo)

Independientemente de sus diferencias estructurales evidentes, todos los terpenoides están relacionados. Conforme a un formalismo llamado la *regla del isopreno*, pueden ser considerados como derivados de la unión cabeza con cola de unidades de isopreno de 5 carbonos (2-metil-1,3-butadieno). El carbono 1 es la cabeza de la unidad de isopreno y el carbono 4 es la cola. Por ejemplo, el mirceno contiene dos unidades de isopreno unidas cabeza con cola, formando una cadena de 8 carbonos con dos ramificaciones de un carbono. De manera similar, el α-pineno contiene dos unidades de isopreno ensambladas en una estructura cíclica más compleja y el humuleno contiene tres unidades de isopreno. Vea si puede identificar las unidades de isopreno en el α-pineno, humuleno y β-santaleno.

Cabeza Cola 1 2 3 4

Isopreno **Mirceno**

(continúa)

(continuación)

Los terpenos (y terpenoides) se clasifican de acuerdo al número de unidades de 5 carbonos que contienen. Por lo tanto, los *monoterpenos* son sustancias de 10 carbonos derivadas de dos unidades de isopreno, los *sesquiterpenos* son moléculas de 15 carbonos que provienen de tres unidades de isopreno, los *diterpenos* son sustancias de 20 carbonos derivadas a partir de cuatro unidades de isopreno y así sucesivamente. Los monoterpenos y sesquiterpenos se encuentran principalmente en las plantas, pero los terpenoides más altos se presentan en plantas y animales, y muchos tienen importantes funciones biológicas. El lanosterol triterpenoide, por ejemplo, es el precursor biológico del que se hacen todas las hormonas esteroides.

Lanosterol (un triterpeno, C_{30})

El isopreno por sí mismo no es el verdadero precursor biológico de los terpenoides. La naturaleza en su lugar utiliza dos “equivalentes isopreno”, el isopentenil-difosfato y el dimetilalil difosfato, que se producen por dos vías diferentes, dependiendo del organismo. El lanosterol, en particular, es biosintetizado a partir del ácido acético por una ruta compleja que ha sido elaborada con gran detalle. Estudiaremos el tema más de cerca en las secciones 27.5 y 27.7.

Isopentenil difosfato **Dimetilalil difosfato**

Resumen

Términos clave

Con los antecedentes necesarios para comprender las reacciones orgánicas ahora cubiertas, este capítulo inició con la descripción sistemática de los principales grupos funcionales.

Los alquenos generalmente se preparan por una *reacción de eliminación*, como la *deshidrohalogenación,* la eliminación del HX de un halogenuro de alquilo, o *deshidratación,* la eliminación de agua de un alcohol. La otra cara de esa reacción de eliminación para preparar alquenos es la adición de sustancias distintas al alqueno de enlace doble para dar productos saturados.

Se añade HCl, HBr o HI a los alquenos a través de un mecanismo de adición electrofílica de dos etapas. La reacción inicial del enlace doble nucleofílico con el H^+ da un carbocatión intermediario, el cual reacciona con el ion halogenuro. Se añade bromo y cloro a los alquenos a través del anillo con tres miembros del **ion bromonio** o del ion cloronio intermediarios para que los productos de la adición tengan **estereoquímica anti**. Si está presente agua durante la reacción de adición del halógeno, se forma una **halohidrina**.

La hidratación de un alqueno, la adición de agua, se realiza a través de dos procedimientos, dependiendo del producto deseado. La **oximercuración-demercuración** involucra la adición electrofílica de Hg^{2+} a un alqueno, seguida por la captura del catión intermediario con agua y el tratamiento subsecuente con $NaBH_4$. La **hidroboración** involucra la adición de borano (BH_3) seguida por la oxidación del organoborano

intermediario con H_2O_2 alcalino. Los dos métodos de hidratación son complementarios: la oximercuración-demercuración da el producto de la adición de Markovnikov, mientras la hidroboración-oxidación da el producto con **estereoquímica sin** anti-Markovnikov.

Los alquenos se **reducen** por la adición de H_2 en presencia de un catalizador como el platino o el paladio para producir alcanos, un proceso llamado **hidrogenación catalítica**. Los alquenos también se **oxidan** por la reacción con un peroxiácido para dar **epóxidos**, los cuales pueden convertirse en trans-1,2-dioles a través de la hidrólisis del epóxido catalizada por ácidos. Los cis-1,2-dioles correspondientes pueden hacerse directamente a partir de alquenos por la **hidroxilación** con OsO_4. Los alquenos también pueden romperse para producir compuestos carbonílicos por la reacción con ozono, seguida por la reducción con zinc metálico. Además, los alquenos reaccionan con sustancias divalentes llamadas **carbenos, R_2C:**, para dar ciclopropanos. Los ciclopropanos no halogenados se preparan mejor por el tratamiento del alqueno con CH_2I_2 y zinc-cobre, un proceso llamado **reacción de Simmons-Smith**.

Los **polímeros** de alquenos, moléculas grandes que resultan al repetir varios cientos o miles de veces la unión entre sí de pequeñas unidades de **monómeros**, se forman por la reacción en cadena de alquenos sencillos. Son ejemplos comunes el polietileno, el polipropileno y el poliestireno. Como regla general, las reacciones de adición por radicales no son comunes en el laboratorio pero ocurren con mucha más frecuencia en rutas biológicas.

Muchas reacciones dan productos quirales. Si los reactivos son ópticamente inactivos, los productos también son ópticamente inactivos. Si uno o ambos de los reactivos es ópticamente activo, los productos también pueden ser ópticamente activos.

Términos clave (continuación)

polímero, 289
polímero de cadena en crecimiento, 291
reacción de Simmons-Smith, 288
reducción, 277

Aprendizaje de las reacciones

¿Cuánto es siete por nueve? Sesenta y tres, por supuesto. No tuvo que detenerse y calcularlo; conocía la respuesta de inmediato porque hace mucho aprendió las tablas de multiplicar. Requiere el mismo método el aprendizaje de las reacciones de la química orgánica: si se quiere que las reacciones sean de utilidad deben aprenderse para recordarlas de inmediato.

Para aprender las reacciones, distintas personas recurren a diferentes métodos; algunas hacen tarjetas didácticas; otras encuentran de más ayuda el estudio con amigos; para ayudar a guiar su estudio, la mayor parte de los capítulos en este libro finaliza con un resumen de las reacciones recién presentadas. Aunque fundamentalmente no existen atajos, el aprendizaje de la química orgánica exige esfuerzo.

Resumen de reacciones

***Nota*: no se denota la estereoquímica de las moléculas, a menos que se indique específicamente con líneas gruesas, sólidas y punteadas.**

1. Reacciones de adición de alquenos
   (a) Adición de HCl, HBr y HI (secciones 7.7 y 7.8)
   Ocurre con regioquímica de Markovnikov, con el H que se adiciona al carbono menos sustituido del alqueno y el halógeno que se adiciona al carbono más sustituido.

$$\text{C=C} \xrightarrow[\text{Éter}]{\text{HX}} \text{H–C–C–X}$$

(continúa)

(b) Adición de halógenos Cl_2 y Br_2 (sección 8.2)
Se observa adición anti a través de un ion halonio intermediario.

X_2, CH_2Cl_2

(c) Formación de halohidrinas (sección 8.3)
Ocurre con regioquímica de Markovnikov y estereoquímica anti.

X_2, H_2O → + HX

(d) Adición de agua por oximercuración-demercuración (sección 8.4)
Ocurre con regioquímica de Markovnikov.

1. $Hg(OAc)_2$, H_2O/THF
2. $NaBH_4$

(e) Adición de agua por hidroboración-oxidación (sección 8.5)
Ocurre con adición sin anti Markovnikov.

1. BH_3, THF
2. H_2O_2, OH^-

(f) Hidrogenación catalítica (sección 8.6)
Ocurre con adición sin.

H_2, Pd/C o PtO_2

(g) Epoxidación con un peroxiácido (sección 8.7)
Ocurre con adición sin.

RCOOH (O)

(h) Hidroxilación con OsO_4 (sección 8.7)
Ocurre con adición sin.

1. OsO_4
2. $NaHSO_3$, H_2O
o OsO_4, NMO

(i) Adición de carbenos para producir ciclopropanos (sección 8.9)
(1) Adición de diclorocarbeno

$$C=C + CHCl_3 \xrightarrow{KOH} \text{ciclopropano con } CCl_2$$

(2) Reacción de Simmons-Smith

$$C=C + CH_2I_2 \xrightarrow[\text{Éter}]{Zn(Cu)} \text{ciclopropano con } CH_2$$

2. Hidroxilación por hidrólisis de epóxido catalizada por ácido (sección 8.7)

Ocurre estereoquímica anti.

$$\text{epóxido} \xrightarrow{H_3O^+} HO-C-C-OH$$

3. Rompimiento oxidativo de alquenos (sección 8.8)
(a) Reacción con ozono seguida de zinc en ácido acético

$$R_2C=CR_2 \xrightarrow[\text{2. Zn/H}_3\text{O}^+]{\text{1. O}_3} R_2C=O + O=CR_2$$

(b) Reacción con $KMnO_4$ en disolución ácida

$$R_2C=CR_2 \xrightarrow{KMnO_4,\ H_3O^+} R_2C=O + O=CR_2$$

$$RHC=CH_2 \xrightarrow{KMnO_4,\ H_3O^+} RCOOH + CO_2$$

4. Rompimiento de 1,2-dioles (sección 8.8)

$$HO-C-C-OH \xrightarrow[H_2O]{HIO_4} C=O + O=C$$

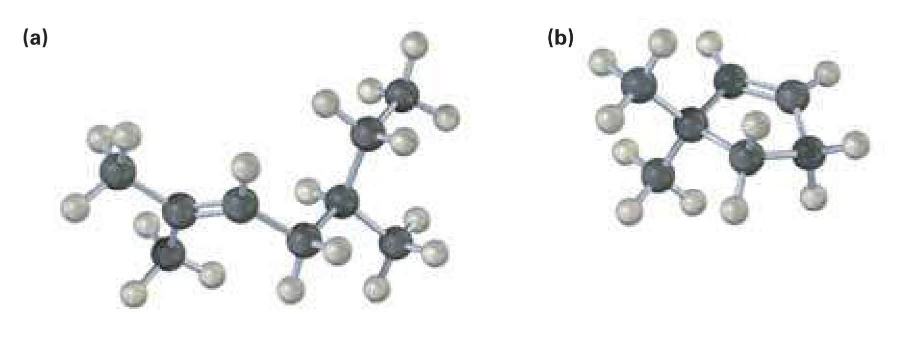
Ejercicios

OWL Versiones interactivas de estos problemas están disponibles en OWL para Química orgánica.

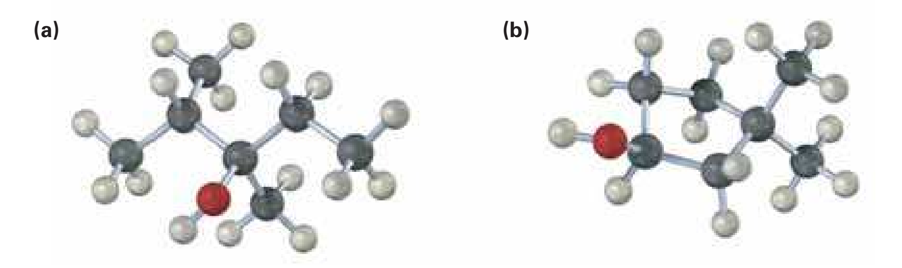
Visualización de la química

(Los problemas 8.1 a 8.21 aparecen dentro del capítulo.)

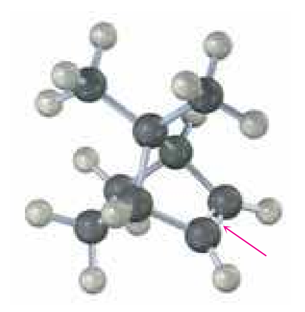
8.22 Nombre los siguientes alquenos y prediga el producto de sus reacciones con (1) ácido *meta*-cloroperoxibenzoico, (2) $KMnO_4$ en disolución ácida y (3) O_3, seguidas por Zn en ácido acético:



8.23 Dibuje las estructuras de los alquenos que producirían por hidratación los siguientes alcoholes (rojo = O). Diga en cada caso si utilizaría hidroboración-oxidación u oximercuración-demercuración.



8.24 El siguiente alqueno experimenta hidroboración-oxidación para producir un solo producto en lugar de una mezcla. Explique el resultado y dibuje el producto mostrando su estereoquímica.



8.25 ¿A partir de cuál alqueno se preparó el siguiente 1,2-diol y qué método se utilizó, OsO_4 o hidrólisis de epóxido?

Problemas adicionales

Reacciones de los alquenos

8.26 Haga una predicción de los productos de las siguientes reacciones (en todos los casos el anillo aromático es inerte) y cuando sea relevante indique la regioquímica.

Starting material: $C_6H_5CH{=}CH_2$ (phenyl–CH=CH₂, drawn with H on each vinyl carbon)

(a) $\xrightarrow{H_2/Pd}$?

(b) $\xrightarrow{Br_2}$?

(c) $\xrightarrow[NMO]{OsO_4}$?

(d) $\xrightarrow{Cl_2,\ H_2O}$?

(e) $\xrightarrow{CH_2I_2,\ Zn/Cu}$?

(f) Ácido *meta*-cloroperoxibenzoico → ?

8.27 Sugiera estructuras para los alquenos que den los siguientes productos de la reacción; en algunos casos puede haber más de una respuesta.

(a) ? $\xrightarrow{H_2/Pd}$ $CH_3CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$

(b) ? $\xrightarrow{H_2/Pd}$ 1,1-dimetilciclohexano (ciclohexano con dos CH_3 en el mismo carbono)

(c) ? $\xrightarrow{Br_2}$ $CH_3CH(Br)CH(Br)CH_2CH(CH_3)CH_3$

(d) ? $\xrightarrow{HCl}$ $CH_3CH(Cl)CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$

(e) ? $\xrightarrow[2.\ NaBH_4]{1.\ Hg(OAc)_2,\ H_2O}$ $CH_3CH_2CH_2CH(OH)CH_3$

(f) ? $\xrightarrow{CH_2I_2,\ Zn/Cu}$ espiro ciclohexano–ciclopropano

8.28 Haga una predicción de los productos de las siguientes reacciones, mostrando cuando sea apropiado la regioquímica y la estereoquímica:

(a) 1-metilciclohexeno (CH_3, H) $\xrightarrow[\text{2. Zn, } H_3O^+]{\text{1. } O_3}$?

(b) ciclohexeno $\xrightarrow[H_3O^+]{KMnO_4}$?

(c) 1-metilciclohexeno (CH_3) $\xrightarrow[\text{2. } H_2O_2,\ ^-OH]{\text{1. } BH_3}$?

(d) 1-metilciclohexeno (CH_3) $\xrightarrow[\text{2. } NaBH_4]{\text{1. } Hg(OAc)_2,\ H_2O}$?

8.29 ¿Cuál reacción esperaría que sea más rápida, la adición de HBr al ciclohexeno o al 1-metilciclohexeno? Explique.

8.30 ¿Qué producto resultará de la hidroboración-oxidación del 1-metilciclopenteno con borano deuterado, BD_3? Muestre la estereoquímica (arreglo especial) y la regioquímica (orientación) del producto.

8.31 Los isómeros cis y trans del 2-buteno dan como productos distintos ciclopropanos en la reacción de Simmons-Smith. Muestre la estructura de cada uno y explique la diferencia.

cis-$CH_3CH{=}CHCH_3$ $\xrightarrow{CH_2I_2,\ Zn(Cu)}$?

trans-$CH_3CH{=}CHCH_3$ $\xrightarrow{CH_2I_2,\ Zn(Cu)}$?

8.32 Haga una predicción de los productos de las siguientes reacciones; no se preocupe acerca del tamaño de la molécula y concéntrese en los grupos funcionales

Colesterol (HO, CH_3, CH_3)

$\xrightarrow{Br_2}$ A?

$\xrightarrow{HBr}$ B?

$\xrightarrow[\text{2. } NaHSO_3]{\text{1. } OsO_4}$ C?

$\xrightarrow[\text{2. } H_2O_2,\ ^-OH]{\text{1. } BH_3,\ THF}$ D?

$\xrightarrow{CH_2I_2,\ Zn(Cu)}$ E?

8.33 La reacción del 2-metilpropeno con CH_3OH en la presencia de H_2SO_4 como catalizador produce el éter metil *ter*-butílico, $CH_3OC(CH_3)_3$, a través de un mecanismo análogo al de la hidratación de alquenos catalizada por ácidos. Escriba el mecanismo utilizando flechas curvas para cada etapa.

8.34 La adición de HCl al 1-metoxiciclohexeno produce 1-cloro-1-metoxiciclohexano como el único producto. Use estructuras de resonancia del carbocatión intermediario para explicar por qué ninguno de los otros regioisómero se forma.

OCH_3 —HCl→ Cl, OCH_3

1-Metoxiclohexeno **1-Cloro-1-metoxi-ciclohexano**

Síntesis utilizando alquenos

8.35 ¿Cómo realizaría las siguientes transformaciones? Diga qué reactivos utilizaría en cada caso.

(a) ? → H, OH, OH, H

(b) ? → OH

(c) ? → H, Cl, Cl, H

(d) CH_3, OH ? → CH_3

(e) $CH_3CH{=}CHCH(CH_3)CH_3 \xrightarrow{?} CH_3CHO + CH_3CH(CH_3)CHO$

(f) $CH_3C(CH_3){=}CH_2 \xrightarrow{?} CH_3CH(CH_3)CH_2OH$

8.36 Dibuje la estructura de un alqueno que sólo produzca acetona, $(CH_3)_2C{=}O$, en ozonólisis seguida por el tratamiento con Zn.

8.37 Muestre las estructuras de los alquenos que dan los siguientes productos por el rompimiento oxidativo con $KMnO_4$ en disolución ácida:

(a) $CH_3CH_2CO_2H$ + CO_2

(b) $(CH_3)_2C{=}O$ + $CH_3CH_2CH_2CO_2H$

(c) ciclohexanona ($=$O) + $(CH_3)_2C{=}O$

(d) $CH_3CH_2C(=O)CH_2CH_2CH_2CH_2CO_2H$

8.38 Al planear la síntesis de un compuesto a partir de otro, es tan importante saber qué *no* hacer como qué hacer; todas las siguientes reacciones tienen varias desventajas. Explique los problemas potenciales de cada una.

(a) $CH_3C(CH_3){=}CHCH_3 \xrightarrow{HI} CH_3CH(CH_3)CH(I)CH_3$

(b) Ciclopenteno $\xrightarrow{\text{1. } OsO_4;\ \text{2. } NaHSO_3}$ ciclopentano-1,2-diol (OH, H)

(c) Ciclohexeno $\xrightarrow{\text{1. } O_3;\ \text{2. Zn}}$ (dialdehído con doble enlace) CHO, CHO

(d) 1-metilciclohexeno (CH_3) $\xrightarrow{\text{1. } BH_3;\ \text{2. } H_2O_2,\ ^{-}OH}$ 2-metilciclohexanol (H, CH_3, OH, H)

8.39 ¿Cuáles de los siguientes alcoholes *no* se pueden preparar selectivamente por hidroboración-oxidación de un alqueno? Explique.

(a) $CH_3CH_2CH_2CH(OH)CH_3$

(b) $(CH_3)_2CHC(OH)(CH_3)_2$

(c) Ciclohexano con H, CH_3, OH, H

(d) Ciclohexano con OH, CH_3, H, H

Polímeros

8.40 El Plexiglás, un plástico transparente utilizando para hacer varios artículos moldeados, se obtiene por la polimerización del metacrilato de metilo. Dibuje un segmento representativo del Plexiglás.

$H_2C{=}C(CH_3)C(=O)OCH_3$ **Metacrilato de metilo**

8.41 El poli(vinilpirrolidona), preparado a partir de *N*-vinilpirrolidona, se utiliza en cosméticos y como un sustituto sintético de la sangre. Dibuje un segmento representativo del polímero.

O
N—CH=CH₂ **N-Vinilpirrolidona**

8.42 Cuando un monómero de alqueno sencillo, como el etileno, se polimeriza, el producto es un *homopolímero*. Sin embargo, si una mezcla de dos monómeros de alqueno se polimeriza, a menudo resulta un *copolímero*. La siguiente estructura representa un segmento de un copolímero llamado *Saran*. ¿Cuáles dos monómeros se copolimerizan para producir Saran?

Saran

Problemas generales

8.43 El compuesto A tiene la fórmula $C_{10}H_{16}$. Por hidrogenación catalítica sobre paladio, reacciona con 1 equivalente molar de H_2. El compuesto A también experimenta una reacción con ozono, seguida por tratamiento con zinc, para producir una dicetona simétrica, B ($C_{10}H_{16}O_2$).
(a) ¿Cuántos anillos tiene **A**?
(b) ¿Qué estructuras tienen **A** y **B**?
(c) Escriba las reacciones.

8.44 Un hidrocarburo desconocido **A** con la fórmula C_6H_{12} reacciona con 1 equivalente molar de H_2 sobre un catalizador de paladio. El hidrocarburo **A** también reacciona con OsO_4 para dar un diol **B**. Cuando se oxida con $KMnO_4$ en disolución ácida, **A** da dos fragmentos. Un fragmento es el ácido propanoico, $CH_3CH_2CO_2H$, y el otro fragmento es la cetona **C**. ¿Cuáles son las estructuras de **A**, **B** y **C**? Escriba todas las reacciones y muestre su razonamiento.

8.45 Utilizando una reacción de rompimiento oxidativo, explique cómo distinguiría entre los dos dienos isoméricos siguientes:

y

8.46 El compuesto A, $C_{10}H_{18}O$, experimenta una reacción con H_2SO_4 diluido a 50 °C para producir una mezcla de dos alquenos, $C_{10}H_{16}$. El alqueno principal, B, sólo da ciclopentanona después de un tratamiento con ozono seguido por la reducción con zinc en ácido acético. Identifique A y B y escriba las reacciones.

O
Ciclopentanona

8.47 La azida de yodo, IN_3, se añade a los alquenos a través de un mecanismo electrofílico similar al del bromo. Si se utiliza un alqueno monosustituido como el 1-buteno, sólo resulta un producto:

$$CH_3CH_2CH{=}CH_2 \quad + \quad I{-}N{=}N{=}N \longrightarrow CH_3CH_2CH(N{=}N{=}N)CH_2I$$

(a) Añada pares de electrones no enlazados a la estructura del IN_3 mostrada y dibuje una segunda forma de resonancia para la molécula.
(b) Calcule las cargas formales para los átomos en ambas estructuras de resonancia que dibujó para el IN_3 en el inciso **(a)**.
(c) A la luz del resultado observado cuando se añade el IN_3 al 1-buteno, ¿cuál es la polaridad del enlace $I–N_3$? Proponga un mecanismo para la reacción utilizando flechas curvas para mostrar el flujo de electrones en cada etapa.

8.48 El 10-bromo-α-chamigreno, un compuesto aislado a partir de un alga marina, se piensa que se biosintetiza a partir del γ–bisaboleno a través de la siguiente ruta:

"Br^+" / Bromo-peroxidasa → **Ion bromonio** → **Carbocatión cíclico** → Base ($-H^+$) →

γ-Bisaboleno **10-Bromo-α-chamigreno**

Br

Dibuje las estructuras del bromonio y carbocatión cíclico intermediarios y proponga los mecanismos para las tres etapas.

8.49 Dibuje la estructura de un hidrocarburo que absorbe 2 equivalentes molares de H_2 por hidrogenación catalítica y que sólo da butanodial en ozonólisis.

$$HC(=O)CH_2CH_2CH(=O)$$ **Butanodial**

8.50 La reacción de Simmons-Smith del ciclohexeno con diyodometano da un ciclopropano como único producto, pero la reacción análoga del ciclohexano con 1,1-diyodoetano da (en baja producción) una mezcla de dos metilciclopropanos isoméricos, ¿cuáles son los dos productos y cómo difieren?

8.51 El atrayente sexual de la mosca doméstica común es un hidrocarburo con la fórmula $C_{23}H_{46}$. Se obtienen dos productos por el tratamiento con $KMnO_4$ en disolución ácida, $CH_3(CH_2)_{12}CO_2H$ y $CH_3(CH_2)_7CO_2H$. Proponga una estructura.

8.52 El compuesto **A** tiene la fórmula C_8H_8. Reacciona rápidamente con $KMnO_4$ para dar CO_2 y un ácido carboxílico, **B** ($C_7H_6O_2$), pero sólo reacciona con 1 equivalente molar de H_2 en la hidrogenación catalítica sobre un catalizador de paladio. En la hidrogenación en condiciones que reducen anillos aromáticos, se necesitan 4 equivalentes del H_2 y se produce un hidrocarburo **C** (C_8H_{16}), ¿cuáles son las estructuras de **A**, **B** y **C**? Escriba las reacciones.

8.53 Aislado a partir de un alga marina, se piensa que el prelaureatin se biosintetiza a partir del laurediol a través de la siguiente ruta. Proponga un mecanismo.

OH
HO
"Br^+"
Bromo-peroxidasa
OH
O
Br

Laurediol **Prelaureatin**

8.54 ¿Cómo distinguiría, utilizando pruebas químicas sencillas, los siguientes pares de compuestos? Indique cómo lo realizaría y cómo lo visualizaría.
(a) Ciclopenteno y ciclopentano **(b)** 2-hexeno y benceno

8.55 El diclorocarbeno puede generarse al calentar tricloroacetato de sodio. Proponga un mecanismo para la reacción y utilice flechas curvas para indicar el movimiento de los electrones en cada etapa. ¿Qué relación tiene su mecanismo con la eliminación de HCl inducida por una base a partir del cloroformo?

$$Cl_3C{-}CO_2^-\ Na^+ \xrightarrow{70\ °C} Cl_2C: \ + \ CO_2 \ + \ NaCl$$

8.56 El α-terpineno, $C_{10}H_{16}$, es un hidrocarburo con olor agradable que se aísla del aceite de mejorana. Por hidrogenación sobre un catalizador de paladio, el α-terpineno reacciona con 2 equivalentes molares de H_2 para producir un hidrocarburo, $C_{10}H_{20}$. Por ozonólisis, seguida por reducción con zinc y ácido acético, el α-terpineno forma dos productos, glioxal y 6-metil-2,5-heptanodiona.

OHC–CHO

$CH_3COCH_2CH_2COCH(CH_3)CH_3$

Glioxal **6-Metil-2,5-heptanodiona**

(a) ¿Cuántos grados de insaturación tiene el α-terpineno?
(b) ¿Cuántos enlaces dobles y cuántos anillos tiene?
(c) Proponga una estructura para el α-terpineno.

8.57 La evidencia de que el rompimiento de los 1,2-dioles ocurre a través de un peryodato cíclico de cinco miembros intermediario se basa en *datos cinéticos*, la medición de la velocidad de reacción. Cuando se prepararon los dioles A y B y se midieron la velocidad de sus reacciones con HIO_4, se encontró que el diol A se rompe aproximadamente 1 millón de veces más rápido que el diol B. Haga modelos moleculares de A y B, y de los peryodatos cíclicos intermediarios potenciales y explique los resultados cinéticos.

OH HO H H OH H H OH

A
(*cis* diol)

B
(*trans* diol)

8.58 La reacción de HBr con el 3-metilciclohexeno produce una mezcla de cuatro productos: *cis*- y *trans*-1-bromo-3-metilciclohexano y *cis*- *trans*-1-bromo-2-metilciclohexano. La reacción análoga de HBr con el 3-bromociclohexeno produce *trans*-1,2-dibromociclohexano como único producto. Dibuje las estructuras de los posibles intermediarios y explique por qué sólo se forma un único producto en la reacción de HBr con 3-bromociclohexeno.

CH_3 HBr → CH_3 Br + CH_3 Br

cis, trans **cis, trans**

Br HBr → Br H Br H

8.59 La reacción del ciclohexeno con acetato de mercurio(II) en CH_3OH en lugar de H_2O, seguida por el tratamiento con $NaBH_4$, produce ciclohexilmetiléter en lugar de ciclohexanol. Sugiera un mecanismo.

1. $Hg(OAc)_2$, CH_3OH
2. $NaBH_4$
OCH_3

Ciclohexeno **Ciclohexilmetiléter**

8.60 Utilice su conocimiento general de la química de alquenos para sugerir un mecanismo para la siguiente reacción:

CO_2CH_3 $\xrightarrow{Hg(OAc)_2}$ CO_2CH_3 AcO—Hg

8.61 El tratamiento de 4-penten-1-ol con Br_2 acuoso produce un éter cíclico de bromo en lugar de la bromohidrina esperada. Sugiera un mecanismo utilizando flechas curvas para mostrar el movimiento de electrones.

$H_2C{=}CHCH_2CH_2CH_2OH \xrightarrow{Br_2,\ H_2O}$ O CH_2Br

4-Penten-1-ol **2-(Bromometil)tetrahidrofurano**

8.62 La hidroboración del 2-metil-2-penteno a 25 °C seguida por la oxidación con H_2O_2 alcalino produce el 2-metil-3-pentanol, pero la hidroboración a 160 °C seguida por la oxidación produce el 4-metil-1-pentanol. Sugiera un mecanismo.

$CH_3C(CH_3){=}CHCH_2CH_3$

2-Metil-2-penteno

1. BH_3, THF, 25 °C
2. H_2O_2, OH^-
→ $CH_3CH(CH_3)CH(OH)CH_2CH_3$

2-Metil-3-pentanol

1. BH_3, THF, 160 °C
2. H_2O_2, OH^-
→ $CH_3CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2OH$

4-Metil-1-pentanol

8.63 En el siguiente capítulo veremos que los alquinos experimentan varias de las reacciones de los alquenos, ¿qué producto esperaría para cada una de las siguientes reacciones?

$CH_3CH(CH_3)CH_2CH_2C{\equiv}CH$

(a) $\xrightarrow{1\ \text{equiv}\ Br_2}$?

(b) $\xrightarrow{2\ \text{equiv}\ H_2,\ Pd/C}$?

(c) $\xrightarrow{1\ \text{equiv HBr}}$?

8.64 La hidroxilación del *cis*-2-buteno con OsO_4 produce un producto distinto que la hidroxilación del *trans*-2-buteno. Dibuje la estructura, muestre la estereoquímica de cada producto y explique la diferencia entre ellos.

8.65 Se encontró que el compuesto A, $C_{11}H_{16}O$, era un alcohol ópticamente activo. A pesar de su instauración aparente, en la reducción catalítica el hidrógeno no se absorbe sobre un catalizador de paladio. En el tratamiento de **A** con ácido sulfúrico diluido, ocurrió la deshidratación y se produjo un alqueno **B** ópticamente inactivo, $C_{11}H_{14}$, como producto principal. El alqueno **B**, en la ozonólisis, dio dos productos, uno de los cuales fue identificado como propanal, CH_3CH_2CHO. El otro producto, el compuesto **C**, demostró ser una cetona, C_8H_8O. ¿Cuántos grados de insaturación tiene **A**? Escriba las reacciones e identifique **A**, **B** y **C**.

La síntesis de compuestos orgánicos es como dirigir una orquesta. Cuando están en sintonía, los químicos pueden crear compuestos orgánicos muy complejos. © Olaf Doering / Alamy

Alquinos: introducción a la síntesis orgánica

Un **alquino** es un hidrocarburo que contiene un enlace triple carbono-carbono; el acetileno, H—C≡C—H, el alquino más sencillo, fue ampliamente utilizado en la industria como la materia prima para la preparación de acetaldehído, ácido acético, cloruro de vinilo y otras sustancias químicas producidas en grandes volúmenes; pero ahora están disponibles otras rutas más eficientes para producir estas sustancias que utilizan al etileno como materia prima. El acetileno sigue utilizándose en la preparación de polímeros acrílicos, pero probablemente es mejor conocido como el gas que se quema a altas temperaturas en los sopletes de oxiacetileno.

Además de los alquinos sencillos de enlace triple, gran parte de la investigación actual se centra en *poliínas*, cadenas de carbono lineales de átomos de carbono con hibridación *sp*. Se han detectado en el espacio interestelar poliínas con hasta ocho enlaces triples y se ha presentado evidencia de la existencia de *carbino*, un alótropo de carbono que consiste en la repetición de enlaces triples en cadenas largas de longitud indefinida. Las propiedaades electrónicas de las poliínas están siendo exploradas por su uso potencial en aplicaciones de nanotecnología.

H—C≡C—C≡C—C≡C—C≡C—C≡C—C≡C—C≡C—H

Poliína detectada en el espacio interestelar

¿Por qué este capítulo? Los alquinos son menos comunes que los alquenos, tanto en el laboratorio como en los organismos vivos, por lo que no los explicaremos con gran detalle. La importancia real de este capítulo es que utilizaremos la química de alquinos como un vehículo para empezar a ver algunas de las estrategias generales utilizadas en la síntesis orgánica, es decir, la formación de moléculas complejas en el laboratorio. Sin la habilidad para diseñar y sintetizar nuevas moléculas en el laboratorio, no existirían muchas de las medicinas que consideramos como lo más natural del mundo y se producirían muy pocas nuevas.

9.1 Nomenclatura de los alquinos

La nomenclatura de los alquinos sigue las reglas generales para hidrocarburos tratadas en las **secciones 3.4** y **7.3**. Se utiliza el sufijo *–ino* y la posición del enlace triple se indica dando el número del primer carbono alquino en la cadena. La numeración de

OWL Ingrese a OWL para Química orgánica en **www.cengage.com/owl** para ver tutoriales y simulaciones, desarrollar habilidades para resolver problemas y una completa asignación de tareas en línea por parte de su profesor.

la cadena principal comienza en el extremo más cercano al enlace triple, por lo que éste recibe un número lo más bajo posible.

$$\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ CH_3CH_2CHCH_2C\equiv CCH_2CH_3 \end{array}$$
8 7 6 5 4 3 2 1

Iniciar la numeración en el extremo cercano al enlace triple.

6-Metil-3-octino

(Nuevo: 6-Metiloct-3-ino)

Los compuestos con más de un enlace triple se llaman diínos, triínos y así sucesivamente; los compuestos que contienen enlaces dobles y triples se llaman *eninos* (no *inenos*). La numeración de una cadena de enino comienza desde el extremo más cercano al primer enlace múltiple, ya sea doble o triple. Cuando hay una opción en la numeración, los enlaces dobles reciben números menores que los enlaces triples, por ejemplo:

$$HC\equiv CCH_2CH_2CH_2CH{=}CH_2$$
7 6 5 4 3 2 1

1-Hepten-6-ino

(Nuevo: Hept-1-en-6-ino)

$$\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ HC\equiv CCH_2CHCH_2CH_2CH{=}CHCH_3 \end{array}$$
1 2 3 4 5 6 7 8 9

4-Metil-7-nonen-1-ino

(Nuevo: 4-Metilnon-7-en-1-ino)

Al igual que los sustituyentes alquilo y alquenilo derivados de alcanos y alquenos respectivamente, también son posibles los grupos *alquinilo*.

$CH_3CH_2CH_2CH_2$–

Butilo
(un grupo alquilo)

$CH_3CH_2CH{=}CH$–

1-Butenil
(un grupo vinílico)
(Nuevo: But-1-enil)

$CH_3CH_2C\equiv C$–

1-Butinil
(un grupo alquinilo)
(Nuevo: But-1-inil)

Problema 9.1
Nombre los siguientes compuestos:

(a) $\begin{array}{c} CH_3 \quad\quad CH_3 \\ | \quad\quad\quad | \\ CH_3CHC\equiv CCHCH_3 \end{array}$

(b) $\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ HC\equiv CCCH_3 \\ | \\ CH_3 \end{array}$

(c) $\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ CH_3CH_2CC\equiv CCH_2CH_2CH_3 \\ | \\ CH_3 \end{array}$

(d) $\begin{array}{c} CH_3 \quad CH_3 \\ | \quad\quad | \\ CH_3CH_2CC\equiv CCHCH_3 \\ | \\ CH_3 \end{array}$

(e) (estructura de esqueleto: anillo con enlace triple y sustituyente isopropilo)

(f) $CH_3CH{=}CHCH{=}CHC\equiv CCH_3$

Problema 9.2
Existen siete alquinos isoméricos con la fórmula C_6H_{10}, dibújelos y nómbrelos.

9.2 Preparación de alquinos: reacciones de eliminación de los dihalogenuros

Los alquinos pueden prepararse a través de la eliminación de HX de los halogenuros de alquilo casi de la misma manera que los alquenos **(sección 8.1)**. El tratamiento de un 1,2-dihaloalcano (un dihalogenuro *vecinal*) con una base fuerte en exceso como KOH o NaH_2 resulta en una eliminación doble de HX y la formación de un alquino. Al igual que con la eliminación de HX para formar un alqueno, diferiremos hasta el capítulo 11 una explicación del mecanismo.

Los dihalogenuros vecinales necesarios están fácilmente disponibles por sí mismos por la adición de Br_2 o Cl_2 a alquenos; por tanto, la secuencia general de halogenación-deshidrogenación permite ir de un alqueno a un alquino; por ejemplo, el difeniletileno se convierte en difenilacetileno por la reacción con Br_2 y el tratamiento subsecuente con una base.

Br_2, CH_2Cl_2

1,2-Difeniletileno (estilbeno) → **1,2-Dibromo-1,2-difeniletano (un dibromido vecinal)**

2 KOH, etanol

Difenilacetileno (85%) + $2\ H_2O$ + 2 KBr

La deshidrohalogenación doble tiene lugar a través de un halogenuro vinílico intermediario, lo cual sugiere que los halogenuros vinílicos dan por sí mismos alquinos cuando son tratados con una base fuerte. (*Recuerde*: un sustituyente *vinílico* es aquel que está unido a un enlace doble del carbono.) Éste es de hecho el caso, por ejemplo;

1. $2\ NaNH_2$ 2. H_3O^+

(*Z*)-3-Cloro-2-buten-1-ol → $CH_3C{\equiv}CCH_2OH$ **2-Butín-1-ol**

9.3 Reacciones de los alquinos: adición de XH y X_2

Puede recordar de la **sección 1.9** que un enlace triple carbono-carbono resulta de la interacción entre dos átomos de carbono con hibridación *sp*. Los dos orbitales híbridos *sp* del carbono permanecen en un ángulo de 180° uno respecto del otro a lo largo de un eje perpendicular a los ejes de los dos orbitales sin hibridar $2p_y$ y $2p_z$. Cuando dos carbonos con hibridación *sp* se aproximan entre sí, se forman un enlace σ *sp*-*sp* y

dos enlaces π *p*-*p*. Los dos orbitales *sp* restantes forman enlaces con los otros átomos en un ángulo de 180° respecto del enlace carbono-carbono, por tanto, el acetileno es una molécula lineal con los ángulos del enlace $H{-}C{\equiv}C$ de 180° **(figura 9.1)**. La longitud del enlace triple carbono-carbono en el acetileno es de 120 pm y la fuerza es de aproximadamente 965 kJ/mol (231 kcal/mol), haciéndolo el enlace carbono-carbono más corto y más fuerte conocido.

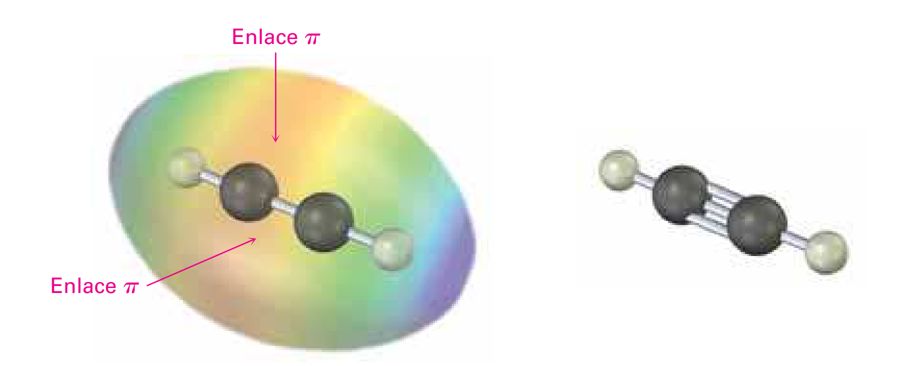


Figura 9.1 La estructura del acetileno, $H{-}C{\equiv}C{-}H$; los ángulos del enlace $H{-}C{\equiv}C$ son de 180° y la longitud del enlace $C{\equiv}C$ es de 120 pm. El mapa de potencial electrostático muestra que los enlaces π crean un **cinturón negativo** alrededor de la molécula.

Como regla general, los electrófilos experimentan reacciones de adición con alquinos al igual de como se hacen con los alquenos; por ejemplo, considere la reacción de alquinos con HX. La reacción con frecuencia puede detenerse después de la adición de 1 equivalente de HX, pero la reacción con un exceso de HX genera un dihalogenuro como producto; por ejemplo, la reacción de 1-hexino con 2 equivalentes de HBr produce 2,2-dibromohexano. Como los siguientes ejemplos indican, la regioquímica de la adición sigue la regla de Markovnikov: el halógeno se adiciona al carbono más sustituido del enlace del alquino y el hidrógeno se adiciona al carbono menos sustituido; normalmente, aunque no siempre, resulta en el producto una estereoquímica trans de H y X.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2C{\equiv}CH \xrightarrow{HBr} CH_3CH_2CH_2CH_2C(Br){=}CH_2 \xrightarrow{HBr} CH_3CH_2CH_2CH_2CBr_2{-}CH_3$$

1-Hexino **2-Bromo-1-hexeno** **2,2-Dibromohexano**

$$CH_3CH_2C{\equiv}CCH_2CH_3 \xrightarrow[CH_3CO_2H]{HCl} (CH_3CH_2)(Cl)C{=}C(H)(CH_2CH_3) \xrightarrow[CH_3CO_2H]{HCl} CH_3CH_2CCl_2{-}CH_2CH_2CH_3$$

3-Hexino **(*Z*)-3-Cloro-3-hexeno** **3,3-Diclorohexano**

El bromo y el cloro también se añaden a los alquinos para dar productos de adición y resulta otra vez estereoquímica trans.

$$CH_3CH_2C{\equiv}CH \xrightarrow[CH_2Cl_2]{Br_2} (CH_3CH_2)(Br)C{=}C(H)(Br) \xrightarrow[CH_2Cl_2]{Br_2} CH_3CH_2CBr_2{-}CHBr_2$$

1-Butino **(*E*)-1,2-Dibromo-1-buteno** **1,1,2,2-Tetrabromobutano**

El mecanismo de adiciones de alquinos es similar pero no idéntico al de las adiciones de alquenos. Cuando un electrófilo como el HBr se adiciona a un alqueno, la reacción tiene lugar en dos etapas e involucra un carbocatión alquilo intermediario

(secciones 7.7 y 7.8). Si se añadiera el HBr a un *alquilo* a través del mismo mecanismo, se formaría un carbocatión *vinílico* análogo como el intermediario.

Un alqueno → Un carbocatión alquilo → Un bromuro de alquilo

Un alquino → Un carbocatión vinílico → Un bromuro vinílico

Un carbocatión vinílico tiene un carbono con hibridación *sp* y por lo general se forma con menor facilidad que un carbocatión alquilo **(figura 9.2)**. Como regla, un carbocatión vinílico *secundario* se forma con más o menos la misma facilidad que un carbocatión alquilo *primario*, pero es tan difícil que se forme un carbocatión vinílico *primario* que no hay evidencia clara de que exista; por tanto, varias adiciones de alquinos ocurren a través de vías mecanísticas más complejas.

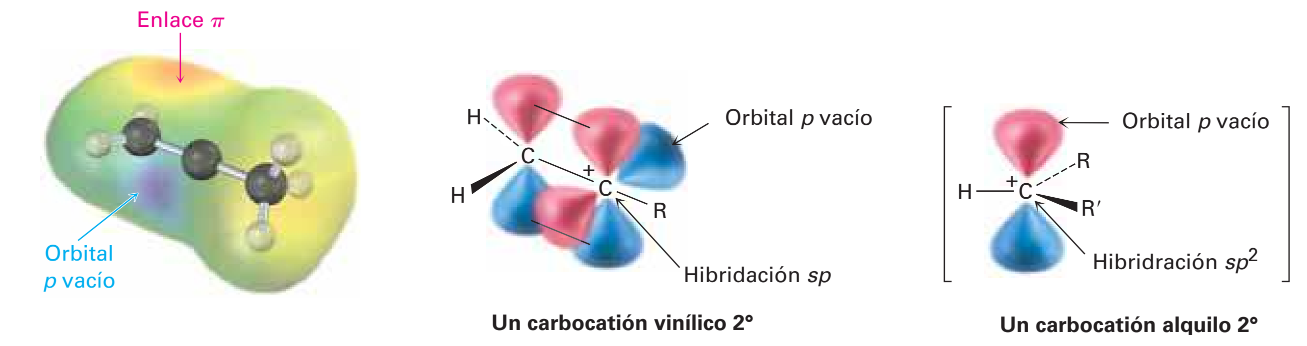


Figura 9.2 La estructura de un carbocatión vinílico secundario. El átomo de carbono catiónico tiene hibridación *sp* y posee un orbital *p* vacío perpendicular al plano de los orbitales del enlace π. Sólo un grupo R está unido al carbono cargado positivamente en lugar de dos, como en un carbocatión alquilo secundario. El mapa de potencial electrostático muestra que las **regiones más positivas** coinciden con los lóbulos del orbital *p* vacío y son perpendiculares a las **regiones más negativas** asociadas con el enlace π.

Problema 9.3

¿Qué productos esperaría de las siguientes reacciones?

(a) $CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CH$ + 2 Cl_2 ⟶ ?

(b) (ciclopentil)$-C{\equiv}CH$ + 1 HBr ⟶ ?

(c) $CH_3CH_2CH_2CH_2C{\equiv}CCH_3$ + 1 HBr ⟶ ?

9.4 Hidratación de alquinos

Al igual que los alquenos **(secciones 8.4** y **8.5)**, los alquinos pueden hidratarse a través de dos métodos. La adición directa de agua catalizada por ion mercurio(II) genera el producto de Markovnikov y la adición directa de agua a través de una secuencia de hidroboración-oxidación produce un producto antiMarkovnikov.

Hidratación de los alquinos catalizada con mercurio(II)

Los alquinos no reaccionan directamente con ácido acuoso pero se hidratan con facilidad en la presencia de sulfato de mercurio(II) como un catalizador ácido de Lewis. La reacción ocurre con regioquímica de Markovnikov: el grupo −OH se adiciona al carbono más sustituido y el −H se une al menos sustituido.

Es interesante que el producto real que se aísla de la hidratación de alquino no es el alcohol vinílico, o **enol** (*eno* + *ol*), en su lugar es una *cetona*. Aunque el enol es un intermediario en la reacción, se rearregla inmediatamente a una cetona a través de un proceso llamado *tautomería ceto-enol* (o cetoenólica). Se dice que las formas ceto y enol individuales son **tautómeros**, una palabra utilizada para describir dos isómeros constitucionales que rápidamente se interconvierten acompañados por el cambio de posición de un hidrógeno. Con pocas excepciones, el equilibrio de la tautomería ceto-enol permanece en el lado de la cetona; casi nunca se aíslan los enoles. En la **sección 22.1** veremos más de cerca este equilibrio.

Como se muestra en la **figura 9.3**, el mecanismo de la reacción de hidratación de alquinos catalizada con mercurio(II) es análogo a la reacción de oximercuración de alquenos **(sección 8.4)**. La adición electrofílica del ion mercurio(II) al alquino da un catión vinílico, el cual reacciona con agua y pierde un protón para producir un enol intermediario que contiene mercurio; sin embargo, en contraste con la oximercuración de alquenos, no es necesario el tratamiento con $NaBH_4$ para eliminar el mercurio. Las condiciones ácidas de la reacción son por sí mismas suficientes para efectuar el reemplazo del mercurio por hidrógeno. La tautomerización produce entonces la cetona.

Figura 9.3 | **MECANISMO**

Mecanismo de la hidratación de un alquino catalizada con mercurio(II) para producir una cetona. La reacción ocurre a través de la formación inicial de un enol intermediario, el cual se tautomeriza rápidamente a la cetona.

1 El alquino utiliza un par de electrones para atacar al ion mercurio(II) electrofílico, produciendo un carbocatión vinílico intermediario que contiene mercurio.

2 El ataque nucleofílico del agua en el carbocatión forma un enlace C–O y produce un enol protonado que contiene mercurio.

3 La abstracción de H^+ del enol protonado por agua da un compuesto organomercúrico.

4 Ocurre el reemplazo de Hg^{2+} por H^+ para dar un enol neutro.

5 El enol experimenta tautomerización para dar cetona como producto final.

Cuando se hidrata un alquino interno sustituido asimétricametne (RC≡CR') resulta una mezcla de ambas cetonas posibles. Por tanto, la reacción es más útil cuando se aplica a un alquino terminal (RC≡CH) debido a que únicamente se forma una metil cetona.

Un alquino terminal

$$R{-}C{\equiv}C{-}H \xrightarrow[HgSO_4]{H_3O^+} R{-}\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}{-}CH_3$$

Una metil cetona

Problema 9.4

¿Qué producto obtendría de la hidratación de los siguientes alquinos?

(a) $CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CCH_2CH_2CH_3$ **(b)** $CH_3\overset{\overset{\large CH_3}{|}}{C}HCH_2C{\equiv}CCH_2CH_2CH_3$

Problema 9.5

¿Con qué alquinos empezaría para preparar las siguientes cetonas?

(a) $CH_3CH_2CH_2\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}CH_3$ **(b)** $CH_3CH_2\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}CH_2CH_3$

Hidroboración-oxidación de los alquinos

El borano se añade rápidamente a un alquino igual a como lo hace a un alqueno y el borano vinílico resultante puede oxidarse con H_2O_2 para producir un enol. La tautomerización da una cetona o un aldehído, dependiendo de la estructura del reactivo alquino. La hidroboración-oxidación de un alquino interno como el 3-hexino da una cetona y la hidroboración-oxidación de un alquino terminal da un aldehído. Nótese que el alquino terminal relativamente no impedido experimenta *dos* adiciones, dando un intermediario doblemente hidroborado. La oxidación con H_2O_2 a pH 8 reemplaza ambos átomos de boro por oxígeno y genera el aldehído.

Un alquino interno

$$3\ CH_3CH_2C{\equiv}CCH_2CH_3 \xrightarrow[THF]{BH_3} \left[B(C(CH_2CH_3){=}CH(CH_2CH_3))_3 \right] \xrightarrow[H_2O,\ NaOH]{H_2O_2} 3\left[\begin{matrix} H & & OH \\ & C{=}C & \\ CH_3CH_2 & & CH_2CH_3 \end{matrix} \right] \longrightarrow 3\ CH_3CH_2CH_2\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}CH_2CH_3$$

Un borano vinílico **Un enol** **3-Hexanona**

Un alquino terminal

$$CH_3CH_2CH_2CH_2C{\equiv}CH \xrightarrow[THF]{BH_3} CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2{-}CH(BR_2)_2 \xrightarrow[H_2O,\ pH\ 8]{H_2O_2} CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}H$$

1-Hexino **Hexanal (70%)**

La secuencia de hidroboración-oxidación es complementaria a la reacción directa de hidratación catalizada con mercurio(II) de un alquino terminal debido a que resultan productos diferentes. La hidratación directa con un ácido acuoso y sulfato de mercurio(II) genera una metil cetona, mientras que la hidroboración-oxidación del mismo alquino terminal genera un aldehído.

$R{-}C{\equiv}C{-}H$ **Un alquino terminal**

$\xrightarrow[HgSO_4]{H_2O,\ H_2SO_4}$ $R{-}C({=}O){-}CH_3$ **Una metil cetona**

$\xrightarrow[2.\ H_2O_2]{1.\ BH_3,\ THF}$ $R{-}CH_2{-}C({=}O){-}H$ **Un aldehído**

Problema 9.6

¿Con qué alquino empezaría a preparar cada uno de los siguientes compuestos a través de una reacción de hidroboración-oxidación?

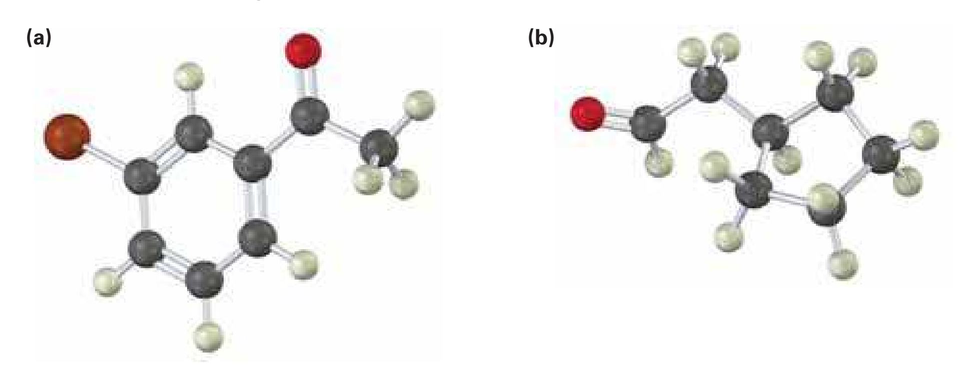
(a) $C_6H_5{-}CH_2CH{=}O$ (fenil–CH_2CH con O sobre el C terminal)

(b) $CH_3CH(CH_3)CH_2C({=}O)CH(CH_3)CH_3$ (escrito como $CH_3CHCH_2CCHCH_3$ con CH_3 sobre el segundo C, O sobre el C carbonílico y CH_3 bajo el quinto C)

Problema 9.7

¿Cómo prepararía los siguientes compuestos carbonílicos partiendo de un alquino (café rojizo = Br)?

(a) **(b)**



9.5 Reducción de alquinos

Los alquinos se reducen a alcanos por la adición de H_2 sobre un catalizador metálico. La reacción ocurre en dos etapas a través de un alqueno intermediario y las medi-

ciones indican que la primera etapa de la reacción es más exotérmica que la segunda etapa.

$$HC{\equiv}CH \xrightarrow[\text{Catalizador}]{H_2} H_2C{=}CH_2 \qquad \Delta H^\circ_{\text{hidrógeno}} = -176 \text{ kJ/mol } (-42 \text{ kcal/mol})$$

$$H_2C{=}CH_2 \xrightarrow[\text{Catalizador}]{H_2} CH_3{-}CH_3 \qquad \Delta H^\circ_{\text{hidrógeno}} = -137 \text{ kJ/mol } (-33 \text{ kcal/mol})$$

La reducción completa a un alcano ocurre cuando se utiliza como catalizador paladio sobre carbono (Pd/C), pero la hidrogenación puede detenerse en el alqueno si se utiliza un catalizador menos activo como el *catalizador de Lindlar*. El catalizador de Lindlar es paladio metálico finamente dividido que ha sido precipitado sobre un soporte de carbonato de calcio y desactivado por el tratamiento con acetato de plomo y quinolina, una amina aromática. La hidrogenación ocurre con estereoquímica sin **(sección 8.5)**, dando un alqueno cis como producto.

$$CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CCH_2CH_2CH_3 \xrightarrow[\text{Catalizador de Lindlar}]{H_2} \underset{cis\text{-4-Octeno}}{(H)(CH_3CH_2CH_2)C{=}C(H)(CH_2CH_2CH_3)} \xrightarrow[\text{Pd/C catalizador}]{H_2} \text{Octano}$$

4-Octino **_cis_-4-Octeno**

Quinolina

La reacción de hidrogenación de alquinos ha sido explorada extensamente por la compañía farmacéutica Hoffmann-La Roche, donde se utiliza en la síntesis comercial de la vitamina A. El isómero cis de la vitamina A producido inicialmente en la hidrogenación se convierte por calentamiento en el isómero trans.

$$\xrightarrow[\text{Catalizador de Lindlar}]{H_2}$$

CH₂OH — Cis — 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 CH₂OH

7-_cis_-Retinol
(7-_cis_-Vitamina A; la vitamina A contiene un enlace trans doble en C7)

Un método alternativo para la conversión de un alquino en un alqueno utiliza sodio o litio metálico como el agente reductor en amoniaco líquido como disolvente. Este método es complementario a la reducción de Lindlar debido a que produce alquenos

trans en lugar de cis; por ejemplo, el 5-decino da *trans*-5-deceno en el tratamiento con litio en amoniaco líquido.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2C{\equiv}CCH_2CH_2CH_2CH_3 \xrightarrow[NH_3]{Li} \underset{H}{\overset{CH_3CH_2CH_2CH_2}{}}C{=}C\overset{H}{\underset{CH_2CH_2CH_2CH_3}{}}$$

5-Decino **trans-5-Deceno (78%)**

Los metales alcalinos se disuelven en amoniaco líquido a −33 °C para producir una disolución azul oscuro que contiene el catión metálico y electrones solvatados en el amoniaco. Cuando un alquino se añade a la disolución, la reducción ocurre mediante el mecanismo mostrado en la **figura 9.4**. Un electrón se añade primero al enlace triple para producir un *radical aniónico* intermediario, una especie que es un anión (tiene una carga negativa) y un radical (tiene un número impar de electrones.) Este radical aniónico es una base fuerte, la cual elimina un H^+ del amoniaco para dar un radical vinílico. La adición de un segundo electrón al radical vinílico da un anión vinílico, el cual remueve un segundo H^+ del amoniaco para dar como producto un alqueno trans.

Figura 9.4 | **MECANISMO**

Mecanismo de la reducción con litio-amoniaco de un alquino para producir un alqueno trans.

1 El litio metálico dona un electrón al alquino para dar un radical aniónico . . .

2 . . . el cual remueve un protón del disolvente amoniaco para producir un radical vinílico.

3 El radical vinílico acepta otro electrón de un segundo átomo de litio para producir un anión vinílico . . .

4 . . . el cual remueve otro protón del disolvente amoniaco para producir al alqueno trans como producto final.

R—C≡C—R′
1 ↓ Li
R—Ċ=C̄—R′ + Li^+
2 ↓ H—NH_2
R—Ċ=C(R′)(H) + $:NH_2^-$
3 ↓ Li
(R)C̄=C(R′)(H) + Li^+
4 ↓ H—NH_2
(H)(R)C=C(R′)(H) + $:NH_2^-$

Un alqueno trans

La estereoquímica trans del alqueno producido se estabiliza durante la segunda etapa de la reducción (**3**) cuando se forma el anión vinílico menos impedido estéricamente a partir del radical vinílico. Los radicales vinílicos experimentan rápidamente el equilibrio cis-trans, pero los aniones vinílicos se equilibran con menor rapidez; por tanto, se forma el anión vinílico trans más estable en lugar del anión cis menos estable y es protonado sin equilibrio.

Problema 9.8

Utilizando cualquier alquino que necesite, ¿cómo prepararía los siguientes alquenos?
(a) *trans*-2-Octeno **(b)** *cis*-3-Hepteno **(c)** 3-Metil-1-penteno

9.6 Ruptura oxidativa de alquinos

Los alquinos, al igual que los alquenos, pueden romperse a través de la reacción con agentes oxidantes fuertes como el ozono o $KMnO_4$, aunque la reacción es de poco valor y la mencionamos sólo como complemento. Un enlace triple por lo general es menos reactivo que un enlace doble y a veces los productos generados por la ruptura dan bajos rendimientos. Los productos obtenidos a partir de la ruptura de un alquino interno son ácidos carboxílicos; a partir de un alquino terminal, se forma CO_2 como uno de los productos.

Un alquino interno

$$R-C\equiv C-R' \xrightarrow{KMnO_4 \text{ u } O_3} R-C(=O)-OH + HO-C(=O)-R'$$

Un alquino terminal

$$R-C\equiv C-H \xrightarrow{KMnO_4 \text{ u } O_3} R-C(=O)-OH + O=C=O$$

9.7 Acidez de alquinos: formación de aniones acetiluro

La diferencia más importante entre los alquenos y los alquinos es que los alquinos terminales son débilmente ácidos. Cuando se trata un alquino terminal con una base fuerte, como el amida de sodio, $Na^+ \ {}^-NH_2$, se elimina el hidrógeno terminal y se forma un **anión acetiluro**.

$$R-C\equiv C-H \xrightarrow{:\ddot{N}H_2^- \ Na^+} R-C\equiv C:^- \ Na^+ + :NH_3$$

Un alquino terminal **Un anión acetiluro**

De acuerdo con la definición de Brønsted-Lowry **(sección 2.7)**, un ácido es una sustancia que dona H^+. Aunque usualmente en este contexto pensamos en oxiácidos (H_2SO_4, HNO_3) o en ácidos de halógenos (HCl, HBr), cualquier compuesto que

contenga un átomo de hidrógeno puede ser un ácido en las circunstancias correctas. Puede establecerse un orden de acidez al medir las constantes de disociación de diferentes ácidos y al expresar los resultados como valores de pK_a. Recuerde de la **sección 2.8** que un pK_a bajo corresponde a un ácido fuerte y un pK_a alto corresponde a un ácido débil.

¿Dónde quedan los hidrocarburos en la escala de acidez? Como muestra la información en la tabla 9.1, el metano (p$K_a \approx 60$) y el etileno (p$K_a = 44$) son ácidos débiles y por tanto no reaccionan con cualquiera de las bases comunes; sin embargo, el acetileno tiene un p$K_a = 25$ y puede ser desprotonado por la base conjugada de cualquier ácido cuyo pK_a sea mayor que 25; por ejemplo, el ion amido (NH_2^-), la base conjugada del amoniaco (p$K_a = 35$), se utiliza con frecuencia para desprotonar los alquinos terminales.

Tabla 9.1 Acidez de los hidrocarburos simples

Familia	Ejemplo	K_a	pK_a	
Alquino	HC≡CH	10^{-25}	25	Ácido fuerte
Alqueno	$H_2C{=}CH_2$	10^{-44}	44	↑
Alcano	CH_4	10^{-60}	60	Ácido débil

¿Por qué los alquinos terminales son más ácidos que los alquenos o los alcanos? En otras palabras, ¿por qué los aniones acetiluro son más estables que los aniones vinílicos o de alquilo? La explicación más sencilla involucra la hibridación del átomo de carbono cargado negativamente. Un anión acetiluro tiene un carbono con hibridación *sp*, por lo que la carga negativa reside en un orbital que tiene un 50% de "carácter *s*". Un anión vinílico tiene un carbono con hibridación sp^2 con 33% de carácter *s* y un anión alquilo (sp^3) tiene únicamente 25% de carácter *s*. Debido a que los orbitales *s* están más cercanos a los núcleos positivos y son menores en energía que los orbitales *p*, se estabiliza la carga negativa en mayor medida en un orbital con más carácter *s* **(figura 9.5)**.

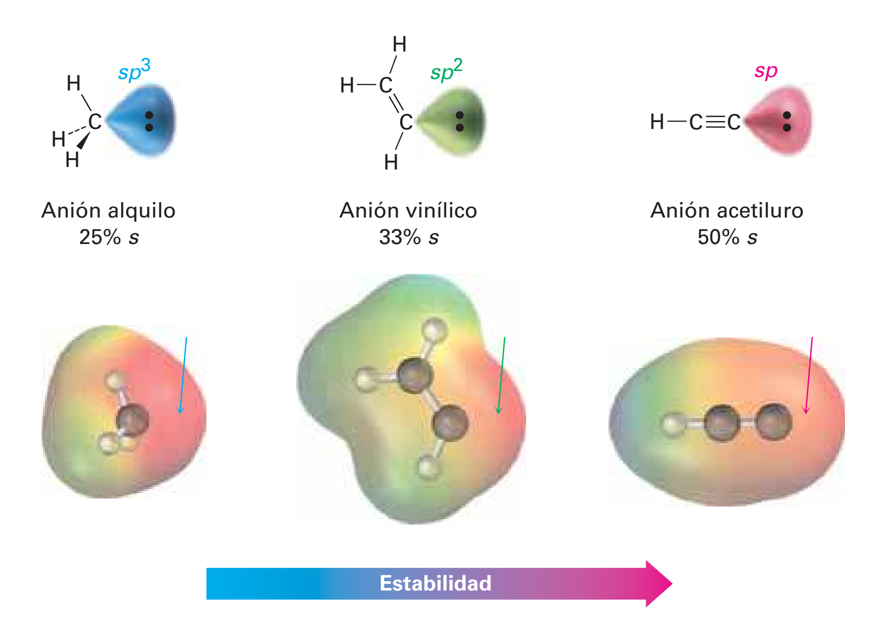


Figura 9.5 Una comparación de los aniones alquilo, vinílico y acetiluro. El anión acetiluro, con hibridación *sp*, tiene más carácter *s* y es más estable. Los mapas de potencial electrostático muestran que al colocar la carga negativa más cerca del núcleo de carbono hace que el carbono parezca menos negativo (rojo).

Problema 9.9

El pK_a de la acetona, CH_3COCH_3, es de 19.3, ¿cuáles de las siguientes bases son lo suficientemente fuertes para desprotonar a la acetona?

(a) KOH (pK_a de H_2O = 15.7)
(b) Na^+ $^-C{\equiv}CH$ (pK_a de C_2H_2 = 25)
(c) $NaHCO_3$ (pK_a de H_2CO_3 = 6.4)
(d) $NaOCH_3$ (pK_a de CH_3OH = 15.6)

9.8 Alquilación de aniones acetiluro

La carga negativa y el par de electrones sin compartir en el carbono hacen que un anión acetiluro sea fuertemente nucleofílico. Como resultado, un anión acetiluro puede reaccionar con electrófilos, como los halogenuros de alquilo, en un proceso que reemplaza el halogenuro para producir un nuevo alquino.

$$H{-}C{\equiv}C{:}^-\ Na^+ \;+\; H{-}\underset{H}{\overset{H}{C}}{-}Br \;\longrightarrow\; H{-}C{\equiv}C{-}\underset{H}{\overset{H}{C}}{-}H \;+\; NaBr$$

Anión acetiluro **Propino**

No estudiaremos los detalles de esta reacción de sustitución sino hasta el capítulo 11; pero por ahora puede imaginar qué sucede a través de la vía que se muestra en la **figura 9.6**. El ion acetiluro nucleofílico utiliza un par de electrones para formar un enlace con el átomo de carbono electrofílico polarizado positivamente del bromometano. A medida que se forma el nuevo enlace C−C, se retira el Br^-, llevándose el par de electrones del enlace C−Br formado y se obtiene propino como producto. A esta reacción la llamamos **alquilación** debido a que se ha unido un nuevo grupo alquilo al alquino inicial.

1 El anión acetiluro nucleofílico utiliza su par de electrones sin compartir para formar un enlace con el átomo de carbono electrofílico polarizado positivamente del bromometano. A medida que el nuevo enlace C−C comienza a formarse, el enlace C−Br comienza a romperse en el estado de transición.

2 Se forma completamente el nuevo enlace C−C y el enlace C−Br se rompe por completo al final de la reacción.

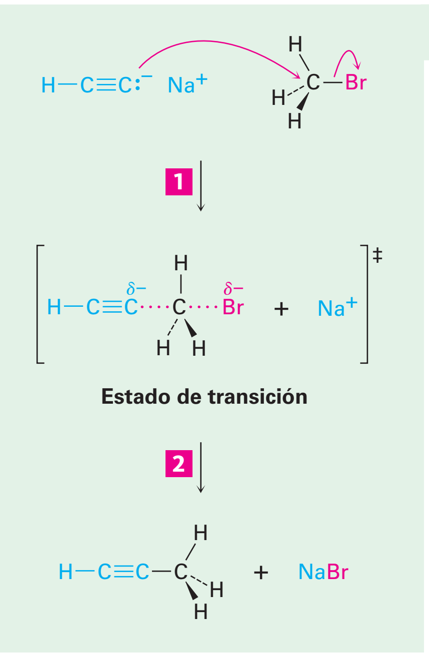


Figura 9.6 | **MECANISMO**

Un mecanismo para la reacción de alquilación del anión acetiluro con bromometano para formar propino.

La alquilación de alquinos no se limita al acetileno. Cualquier alquino terminal puede convertirse en su anión correspondiente y alquilarse a través del tratamiento con un halogenuro de alquilo, produciendo un alquino interno; por ejemplo, la conversión del 1-hexino en su anión, seguido por la reacción con 1-bromobutano, produce 5-decino.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2C{\equiv}CH \xrightarrow[\text{2. } CH_3CH_2CH_2CH_2Br]{\text{1. } NaNH_2,\ NH_3} CH_3CH_2CH_2CH_2C{\equiv}CCH_2CH_2CH_2CH_3$$

1-Hexino **5-Decino (76%)**

Debido a su generalidad, la alquilación de acetiluro es un método excelente para la preparación de alquinos sustituidos a partir de precursores más sencillos. Puede prepararse un alquino terminal alquilando el acetileno y también puede prepararse un alquino interno alquilando un alquino terminal.

$$H{-}C{\equiv}C{-}H \xrightarrow{NaNH_2} \left[H{-}C{\equiv}C{:}^-\ Na^+\right] \xrightarrow{RCH_2Br} H{-}C{\equiv}C{-}CH_2R$$

Acetileno **Un alquino terminal**

$$R{-}C{\equiv}C{-}H \xrightarrow{NaNH_2} \left[R{-}C{\equiv}C{:}^-\ Na^+\right] \xrightarrow{R'CH_2Br} R{-}C{\equiv}C{-}CH_2R'$$

Un alquino terminal **Un alquino interno**

La reacción de alquilación se limita al uso de bromuros y yoduros de alquilo primarios, debido a que los iones acetiluro son bases lo suficientemente fuertes para causar eliminación en lugar de sustitución cuando reaccionan con halogenuros de alquilo secundarios y terciarios; por ejemplo, la reacción de bromociclohexano con el anión propino produce ciclohexeno como producto de la eliminación en lugar del 1-propinilciclohexano como producto de la sustitución.

H, Br, H, H + $CH_3C{\equiv}C{:}^-\ Na^+$ → Ciclohexeno (H, H) + $CH_3C{\equiv}CH$ + NaBr

Bromociclohexano
(un halogenuro de alquilo secundario)

Ciclohexeno

C≡C–CH₃ (no formado)

No formado

Problema 9.10

Muestre el alquino terminal y el halogenuro de alquilo a partir de los cuales pueden obtenerse los siguientes productos. Si parecen factibles dos rutas, proponga ambas.

(a) $CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CCH_3$ **(b)** $(CH_3)_2CHC{\equiv}CCH_2CH_3$ **(c)** (ciclohexil)$C{\equiv}CCH_3$

Problema 9.11

¿Cómo prepararía el *cis*-2-buteno empezando con propino, un halogenuro de alquilo y cualquier otro reactivo necesario? No puede trabajarse este problema en una sola etapa, así que tendrá que realizar más de una reacción.

9.9 Introducción a la síntesis orgánica

Existen varias razones para llevar a cabo la síntesis de compuestos orgánicos en el laboratorio. En la industria farmacéutica se diseñan y sintetizan nuevas moléculas orgánicas con la esperanza de que algunas puedan ser empleadas como nuevos fármacos. En la industria química se hace la síntesis para diseñar rutas más económicas para compuestos conocidos; en los laboratorios académicos, algunas veces se hace la síntesis de moléculas complejas para satisfacer los retos puramente intelectuales involucrados en la dominación de un tema tan difícil. La ruta eficaz de la síntesis es un trabajo muy creativo que a veces se describe con términos subjetivos como *elegante* o *hermosa*.

También en este libro diseñaremos con frecuencia la síntesis de moléculas a partir de precursores más sencillos; sin embargo nuestro propósito es pedagógico. La habilidad para planear una secuencia sintética factible requiere del conocimiento de una variedad de reacciones orgánicas. Además, exige la habilidad práctica para combinar conjuntamente las etapas en una secuencia tal que cada reacción haga sólo lo que desea, sin causar cambios en algún otro sitio de la molécula; por tanto, resolver problemas de síntesis es una excelente manera de aprender química orgánica.

No existen secretos para planear una síntesis orgánica: requiere del conocimiento de diferentes reacciones, algo de disciplina y mucha práctica. El único truco verdadero es *trabajar hacia atrás* en lo que se refiere con frecuencia como análisis **retrosintético**. No observe la materia prima preguntándose qué reacciones podría experimentar. En lugar de eso, observe el producto final y pregúntese, "¿cuál fue el precursor inmediato de ese producto?" Por ejemplo, si el producto final es un halogenuro de alquilo, el precursor inmediato puede ser un alqueno (al cual puede añadirle HX). Si el producto final es un alqueno cis, el precursor inmediato puede ser un alquino (el cual puede hidrogenar utilizando el catalizador de Lindlar). Una vez encontrado un precursor inmediato, trabaje de nuevo hacia atrás, una etapa a la vez, hasta que regrese a la materia prima. Por supuesto, tiene que mantener en mente la materia prima de tal manera que puede trabajar hacia ésta, pero no busque que la materia prima sea su enfoque principal.

Resolvamos varios ejemplos de complejidad ascendente.

Diseño de una ruta de síntesis

Ejemplo resuelto 9.1

Sintetice el *cis*-2-hexeno a partir del 1-pentino y un halogenuro de alquilo. Se requiere más de una etapa.

$$CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CH \;+\; RX \;\xrightarrow{}\; \text{(CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{)(H)C=C(H)(CH}_3\text{)}$$

1-Pentino — **Halogenuro de alquilo** — ***cis*-2-Hexeno**

Estrategia

Cuando se enfrente a cualquier problema de síntesis, debe observar el producto, identifique los grupos funcionales que contiene y pregúntese entonces cómo pueden prepararse esos grupos funcionales. Siempre trabaje en sentido retrosintético, una etapa a la vez.

El producto en este caso es un alqueno cis disustituido, por lo que la primera pregunta es, "¿cuál es un precursor inmediato del alqueno cis disustituido?". Sabemos que puede prepararse un alqueno a parir de un alquino por reducción y que la elección correcta de las condiciones experimentales nos permitirán preparar un alqueno trans disustituido (utilizando litio en amoniaco líquido) o un alqueno cis disustituido (utilizando hidrogenación catalítica sobre el catalizador de Lindlar). Por tanto, la reducción del 2-hexino por hidrogenación catalítica utilizando el catalizador de Lindlar debe producir *cis*-2-hexeno.

$$CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CCH_3 \xrightarrow[\text{Catalizador de Lindlar}]{H_2} (CH_3CH_2CH_2)HC{=}CH(CH_3)$$

2-Hexino → ***cis*-2-Hexeno**

Luego pregúntese, "¿cuál es un precursor inmediato del 2-hexino?". Hemos visto que puede prepararse un alquino interno por la alquilación de un anión alquino terminal. En el ejemplo presente digamos que comenzamos con 1-pentino y un halogenuro de alquilo. Por tanto, la alquilación del anión del 1-pentino con yodometano debe producir 2-hexino.

$$CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CH + NaNH_2 \xrightarrow{\text{En } NH_3} CH_3CH_2CH_2C{\equiv}C{:}^-\ Na^+$$

1-Pentino

$$CH_3CH_2CH_2C{\equiv}C{:}^-\ Na^+ + CH_3I \xrightarrow{\text{En THF}} CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CCH_3$$

2-Hexino

Solución

El *cis*-2 hexeno puede sintetizarse a partir de las materias primas dadas en tres etapas.

$$CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CH \xrightarrow[\text{2. } CH_3I,\ THF]{\text{1. } NaNH_2,\ NH_3} CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CCH_3 \xrightarrow[\text{Catalizador de Lindlar}]{H_2} (CH_3CH_2CH_2)HC{=}CH(CH_3)$$

1-Pentino → **2-Hexino** → ***cis*-2-Hexeno**

Ejemplo resuelto 9.2 Diseño de una ruta de síntesis

Sintetice el 2-bromopentano a partir del acetileno y un halogenuro de alquilo; se requiere más de una etapa.

$$HC{\equiv}CH + RX \longrightarrow\longrightarrow CH_3CH_2CH_2CH(Br)CH_3$$

Acetileno + **Halogenuro de alquilo** → **2-Bromopentano**

Estrategia

Identifique el grupo funcional en el producto (un bromuro de alquilo) y resuelva el problema retrosintéticamente. ¿Cuál es un precursor inmediato de un bromuro de alquilo? Quizás un alqueno más HBr. De las dos posibilidades, la adición de HBr al 1-penteno parece una mejor elección que la adición al 2-penteno debido a que la reacción posterior daría una mezcla de isómeros.

$$CH_3CH_2CH_2CH{=}CH_2 \text{ o } CH_3CH_2CH{=}CHCH_3 \xrightarrow[\text{Éter}]{HBr} CH_3CH_2CH_2CH(Br)CH_3$$

¿Cuál es un precursor inmediato de un alqueno? Quizás un alquino, el cual puede reducirse.

$$CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CH \xrightarrow[\text{Catalizador de Lindlar}]{H_2} CH_3CH_2CH_2CH{=}CH_2$$

¿Cuál es un precursor inmediato de un alquino terminal? Quizás acetiluro de sodio y un halogenuro de alquilo.

$$Na^+ \; :\bar{C}{\equiv}CH \; + \; BrCH_2CH_2CH_3 \longrightarrow CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CH$$

Solución

El producto deseado puede sintetizarse en cuatro etapas a partir del acetileno y del 1-bromopropano.

$$\underset{\textbf{Acetileno}}{HC{\equiv}CH} \xrightarrow[\text{2. } CH_3CH_2CH_2Br\text{, THF}]{\text{1. } NaNH_2\text{, } NH_3} \underset{\textbf{1-Pentino}}{CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CH} \xrightarrow[\text{Catalizador de Lindlar}]{H_2} \underset{\textbf{1-Penteno}}{CH_3CH_2CH_2CH{=}CH_2}$$

$$\xrightarrow{HBr\text{, éter}} \underset{\textbf{2-Bromopentano}}{CH_3CH_2CH_2CH(Br)CH_3}$$

Diseño de una ruta de síntesis

Ejemplo resuelto 9.3

Sintetice el 5-metil-1-hexanol (5-metil-1-hidroxihexano) a partir de acetileno y un halogenuro de alquilo.

$$\underset{\textbf{Acetileno}}{HC{\equiv}CH} + \underset{\textbf{Halogenuro de alquilo}}{RX} \longrightarrow \underset{\textbf{5-Metil-1-hexanol}}{CH_3CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_2OH}$$

Estrategia

¿Cuál es un precursor inmediato de un alcohol primario? Quizás un alqueno terminal, el cual puede hidratarse con regioquímica antiMarkovnikov por la reacción con borano seguida por oxidación con H_2O_2.

$$\underset{\substack{|\\ CH_3}}{CH_3CHCH_2CH_2CH{=}CH_2} \xrightarrow[\text{2. } H_2O_2\text{, NaOH}]{\text{1. } BH_3} CH_3\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}HCH_2CH_2CH_2CH_2OH$$

¿Cuál es un precursor inmediato de un alqueno terminal? Quizás un alquino terminal, el cual puede reducirse.

$$CH_3\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}HCH_2CH_2C{\equiv}CH \xrightarrow[\text{Catalizador de Lindlar}]{H_2} CH_3\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}HCH_2CH_2CH{=}CH_2$$

¿Cuál es un precursor inmediato del 5-metil-1-hexino? Quizás acetileno y 1-bromo-3-metilbutano.

$$HC{\equiv}CH \xrightarrow{NaNH_2} Na^{+}\ {}^{-}C{\equiv}CH \xrightarrow{CH_3\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}HCH_2CH_2Br} CH_3\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}HCH_2CH_2C{\equiv}CH$$

Solución

La síntesis puede completarse en cuatro etapas a partir del acetileno y del 1-bromo-3-metilbutano:

$$\underset{\textbf{Acetileno}}{HC{\equiv}CH} \xrightarrow[\text{2. } CH_3\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}HCH_2CH_2Br]{\text{1. } NaNH_2} \underset{\textbf{5-Metil-1-hexino}}{CH_3\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}HCH_2CH_2C{\equiv}CH} \xrightarrow[\text{Catalizador de Lindlar}]{H_2} \underset{\textbf{5-Metil-1-hexeno}}{CH_3\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}HCH_2CH_2CH{=}CH_2}$$

$$\xrightarrow[\text{2. } H_2O_2\text{, NaOH}]{\text{1. } BH_3} \underset{\textbf{5-Metil-1-hexanol}}{CH_3\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}HCH_2CH_2CH_2CH_2OH}$$

Problema 9.12

Comenzando con 4-octino como su única fuente de carbono y utilizando cualquier reactivo inorgánico necesario, ¿cómo sintetizaría los siguientes compuestos?

(a) *cis*-4-Octeno **(b)** Butanal **(c)** 4-Bromooctano
(d) 4-Octanol **(e)** 4,5-Diclorooctano **(f)** Ácido butanoico

Problema 9.13

Comenzando con acetileno y cualquier halogenuro de alquilo necesario, ¿cómo sintetizaría los siguientes compuestos?

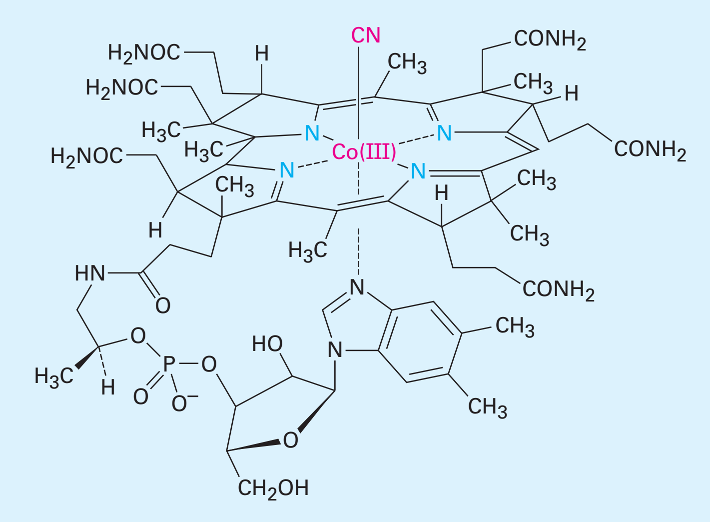
(a) Decano **(b)** 2,2-Dimetilhexano **(c)** Hexanal **(d)** 2-Heptanona

UNA MIRADA MÁS PROFUNDA

El arte de la síntesis orgánica

Si piensa que los problemas de síntesis al final de este capítulo son difíciles, trate de diseñar una síntesis de la vitamina B_{12} a partir de sustancias sencillas que puede comprar por medio de un catálogo de sustancias químicas. Este logro extraordinario se publicó en 1973 como la culminación de un esfuerzo conjunto encabezado por Robert B. Woodward de la Universidad de Harvard y de Albert Eschenmoser del Instituto Federal Suizo de Tecnología de Zurich. Contribuyeron en el trabajo más de 100 estudiantes graduados y asociados posdoctorados durante más de una década.

La vitamina B_{12} ha sido sintetizada a partir de precursores sencillos en el laboratorio, pero las bacterias que crecen en el lodo de las plantas de las aguas residuales municipales hacen un trabajo mucho mejor.



Vitamina B_{12}

¿Por qué dedicar tal esfuerzo extraordinario en el laboratorio en la síntesis de una molécula que puede obtenerse fácilmente de fuentes naturales? Existen varias razones. En un nivel humano básico, un químico puede motivarse principalmente por el reto, al igual que un montañista puede desafiarse a ascender por una montaña difícil. Más allá del desafío puro, la consumación de una síntesis difícil es valiosa por la forma en la cual establece nuevos estándares y eleva al campo a un nuevo nivel. Si puede fabricarse la vitamina B_{12}, ¿entonces por qué no puede fabricarse cualquier molécula que se encuentre en la naturaleza? De hecho, las tres y media décadas que han pasado desde el trabajo de Woodward y Eschenmoser han visto la síntesis en el laboratorio de varias sustancias sumamente complejas y valiosas. A veces estas sustancias, por ejemplo, el compuesto anticanceroso Paclitaxel (Taxol), no son fácilmente disponibles en la naturaleza, por lo que la síntesis en el laboratorio es el único método para obtener grandes cantidades.

Paclitaxel (Taxol)

(continúa)

(continuación)

Pero quizá la razón más importante para abordar una síntesis compleja es que, al hacerlo, se descubren nuevas reacciones y nueva química. En la síntesis invariablemente sucede que se alcanza un punto en el cual falla la ruta planeada. En ese momento, las únicas alternativas son abandonar o bien diseñar una forma de rodear la dificultad. De tales situaciones surgen nuevas reacciones y nuevos principios, y es de esta manera que se enriquece la ciencia de la química orgánica. Por ejemplo, en la síntesis de la vitamina B_{12} surgieron hallazgos inesperados que llevaron a comprender una clase de reacciones enteramente nuevas: las reacciones *pericíclicas*, que son el tema del capítulo 30 de este libro. A partir de la síntesis de la vitamina B_{12} hasta la comprensión de las reacciones pericíclicas, posiblemente nadie pudo haber pronosticado tal relación al principio de la síntesis, pero ese es el camino de la ciencia.

Resumen

Términos clave

anión acetiluro, 325
alquilación, 327
alquino (RC≡CR), 314
enol, 319
retrosintético, 329
tautómero, 319

Los alquinos son menos comunes que los alquenos, en el laboratorio y en organismos vivos, por lo que no se han analizado en gran detalle. La importancia real de este capítulo es que la química de alquinos es un medio útil para buscar estrategias generales utilizadas en la síntesis orgánica, la construcción de moléculas complejas en el laboratorio.

Un **alquino** es un hidrocarburo que contiene un enlace triple carbono-carbono. Los átomos de carbono del alquino tienen hibridación *sp* y el enlace triple consiste en un enlace σ *sp*-*sp* y dos enlaces π *p*-*p*. Existen relativamente pocos métodos generales de síntesis de alquinos, dos buenos son la alquilación de un anión acetiluro con un halogenuro de alquilo primario y la eliminación doble de HX de un dihalogenuro vecinal.

La química de los alquinos está dominada por reacciones de adición electrofílica, similares a las de los alquenos. Los alquinos reaccionan con HBr y HCl para producir halogenuros *vinílicos* y con Br_2 y Cl_2 para producir 1,2-dihalogenuros (dihalogenuros *vecinales*). Los alquinos pueden hidratarse por reacción con ácido sulfúrico acuoso en la presencia del catalizador mercurio(II). La reacción lleva a un **enol** intermediario que se isomeriza inmediatamente para producir un **tautómero** cetona. Dado que la adición ocurre con regioquímica de Markovnikov, se produce una metil cetona a partir del alquino terminal. Alternativamente, la hidroboración-oxidación de un alquino terminal produce un aldehído.

Los alquinos pueden reducirse para producir alquenos y alcanos. La reducción completa del enlace triple sobre la hidrogenación catalizada con paladio produce un alcano; la reducción parcial por hidrogenación catalítica sobre un catalizador de Lindlar produce un alqueno cis y la reducción de un alquino con litio en amoniaco produce un alqueno trans.

Los alquinos terminales son débilmente ácidos. El hidrógeno del alquino puede eliminarse por una base fuerte como $Na^+ \ ^-NH_2$ para producir un **anión acetiluro**, el cual actúa como un nucléofilo y puede desplazar un ion halogenuro de un halogenuro de alquilo primario en una reacción de **alquilación**. Los aniones acetiluro son más estables que los aniones alquilo o que los aniones vinílicos debido a que su carga negativa está en un orbital híbrido con 50 por ciento de carácter *s*, permitiendo que la carga esté más cercana al núcleo.

Resumen de reacciones

1. Preparación de alquinos
   (a) Deshidrohalogenación de dihalogenuros vecinales (sección 9.2)

$$R-\underset{Br}{\overset{H}{C}}-\underset{Br}{\overset{H}{C}}-R' \xrightarrow[\text{o } 2\ NaNH_2,\ NH_3]{2\ KOH,\ \text{etanol}} R-C\equiv C-R' + 2\ H_2O + 2\ KBr$$

$$R-\overset{H}{C}=\overset{Br}{C}-R' \xrightarrow[\text{o } NaNH_2,\ NH_3]{KOH,\ \text{etanol}} R-C\equiv C-R' + H_2O + KBr$$

   (b) Alquilación de aniones acetiluro (sección 9.8)

$$HC\equiv CH \xrightarrow{NaNH_2} HC\equiv C^-\ Na^+ \xrightarrow{RCH_2Br} HC\equiv CCH_2R$$

Acetileno **Un alquino terminal**

$$RC\equiv CH \xrightarrow{NaNH_2} RC\equiv C^-\ Na^+ \xrightarrow{R'CH_2Br} RC\equiv CCH_2R'$$

Un alquino terminal **Un alquino interno**

2. Reacciones de alquinos
   (a) Adición de HCl y HBr (sección 9.3)

$$R-C\equiv C-R \xrightarrow[\text{Éter}]{HX} \underset{R}{\overset{X}{C}}=\underset{H}{\overset{R}{C}} \xrightarrow[\text{Éter}]{HX} R-CX_2-CH_2-R$$

   (b) Adición de Cl_2 y Br_2 (sección 9.3)

$$R-C\equiv C-R' \xrightarrow[CH_2Cl_2]{X_2} \underset{R}{\overset{X}{C}}=\underset{X}{\overset{R'}{C}} \xrightarrow[CH_2Cl_2]{X_2} R-CX_2-CX_2-R'$$

   (c) Hidratación (sección 9.4)
   (1) Catalizada con sulfato mercúrico

$$R-C\equiv CH \xrightarrow[HgSO_4]{H_2SO_4,\ H_2O} \left[\ R-\overset{OH}{C}=CH_2\ \right] \longrightarrow R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3$$

Un enol **Una metil cetona**

(continúa)

(2) Hidroboración-oxidación

$$R{-}C{\equiv}CH \xrightarrow[2.\ H_2O_2]{1.\ BH_3} R{-}CH_2{-}C({=}O){-}H$$

Un aldehído

(d) Reducción (sección 9.5)

(1) Hidrogenación catalítica

$$R{-}C{\equiv}C{-}R' \xrightarrow[Pd/C]{2\ H_2} R{-}CH_2{-}CH_2{-}R'$$

$$R{-}C{\equiv}C{-}R' \xrightarrow[\text{Catalizador de Lindlar}]{H_2} \text{cis-}RHC{=}CHR'$$

Un alqueno cis

(2) Litio en amoniaco líquido

$$R{-}C{\equiv}C{-}R' \xrightarrow[NH_3]{Li} \text{trans-}RHC{=}CHR'$$

Un alqueno trans

(e) Conversión en aniones acetiluro (sección 9.7)

$$R{-}C{\equiv}C{-}H \xrightarrow[NH_3]{NaNH_2} R{-}C{\equiv}C{:}^-\ Na^+ + NH_3$$

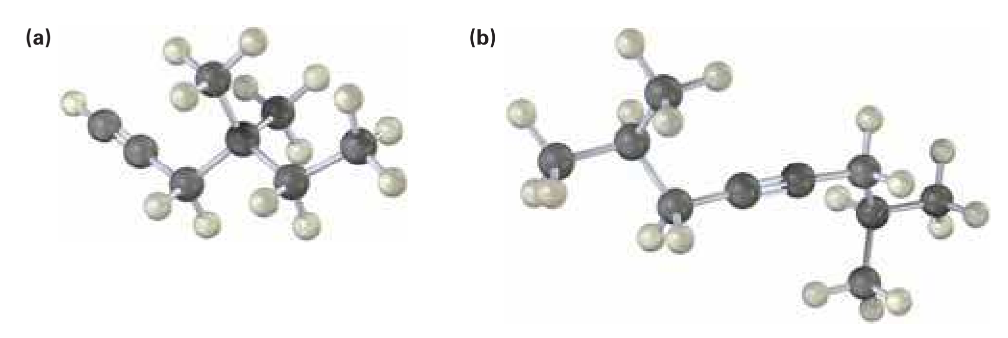
Ejercicios

Visualización de la química

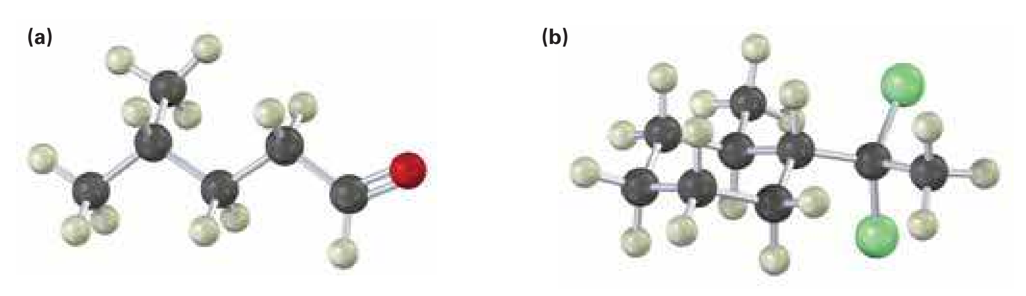
OWL Versiones interactivas de estos problemas están disponibles en OWL para Química orgánica.

(Los problemas 9.1 a 9.13 aparecen dentro del capítulo.)

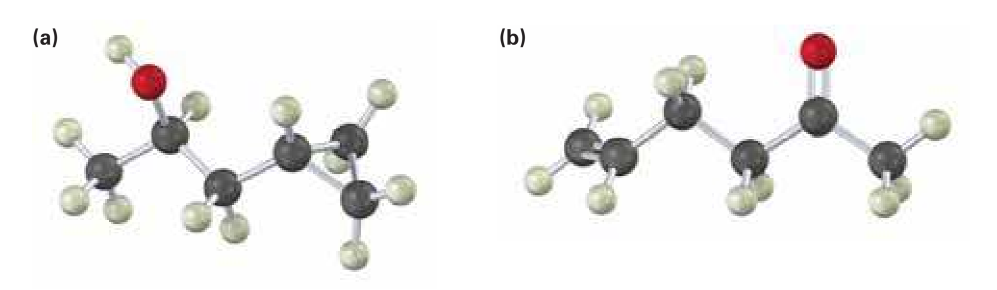
9.14 Nombre los siguientes alquinos y prediga los productos de su reacción con (i) H_2 en la presencia de un catalizador de Lindlar y (ii) H_3O^+ en la presencia de $HgSO_4$:



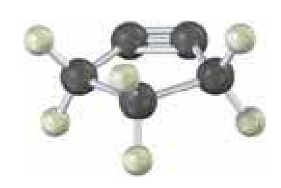
9.15 ¿A partir de cuál alquino puede preparar cada una de las siguientes sustancias? (Verde = Cl.)



9.16 ¿Cómo prepararía las siguientes sustancias a partir de cualquier compuesto que tenga cuatro carbonos o menos?



9.17 El siguiente cicloalquino es muy inestable para existir. Explique.



Problemas adicionales

Nomenclatura de alquinos

9.18 Dé los nombres IUPAC para los siguientes compuestos:

(a)
CH_3
$CH_3CH_2C{\equiv}CCCH_3$
CH_3

(b) $CH_3C{\equiv}CCH_2C{\equiv}CCH_2CH_3$

(c)
CH_3 CH_3
$CH_3CH{=}CC{\equiv}CCHCH_3$

(d)
CH_3
$HC{\equiv}CCCH_2C{\equiv}CH$
CH_3

(e) $H_2C{=}CHCH{=}CHC{\equiv}CH$

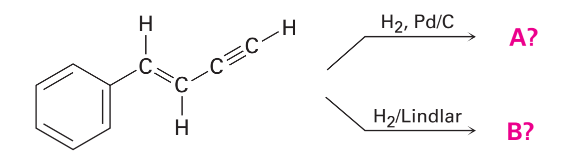
(f)
CH_2CH_3
$CH_3CH_2CHC{\equiv}CCHCHCH_3$
CH_2CH_3 CH_3

9.19 Dibuje las estructuras que correspondan a los siguientes nombres:
(a) 3,3-Dimetil-4-octino
(b) 3-Etil-5-metil-1,6,8-decatriino
(c) 2,2,5,5-Tetrametil-3-hexino
(d) 3,4-Dimetilciclodecino
(e) 3,5-Heptadien-1-ino
(f) 3-Cloro-4,4-dimetil-1-nonen-6-ino
(g) 3-*sec*-Butil-1-heptino
(h) 5-*ter*-Butil-2-metil-3-octino

9.20 Se han aislado los siguientes dos hidrocarburos a partir de varias plantas de la familia de los girasoles, nómbrelos de acuerdo con las reglas de IUPAC.
(a) $CH_3CH{=}CHC{\equiv}CC{\equiv}CCH{=}CHCH{=}CHCH{=}CH_2$ (todos trans)
(b) $CH_3C{\equiv}CC{\equiv}CC{\equiv}CC{\equiv}CC{\equiv}CCH{=}CH_2$

Reacciones de los alquinos

9.21 Prediga los productos de las siguientes reacciones:



9.22 Prediga los productos de la reacción de 1-hexino con los siguientes reactivos:
(a) 1 equivalente de HBr
(b) 1 equivalente de Cl_2
(c) H_2, catalizador de Lindlar
(d) $NaNH_2$ en NH_3, después CH_3Br
(e) H_2O, H_2SO_4, $HgSO_4$
(f) 2 equivalentes de HCl

9.23 Prediga los productos de la reacción de 5-decino con los siguientes reactivos:
(a) H_2, catalizador de Lindlar **(b)** Li en NH_3
(c) 1 equivalente de Br_2 **(d)** BH_3 en THF, después H_2O_2,OH^-
(e) H_2O, H_2SO_4, $HgSO_4$ **(f)** H_2 en exceso, catalizador Pd/C

9.24 Prediga los productos de la reacción de 2-hexino con los siguientes reactivos:
(a) 2 equivalentes de Br_2 **(b)** 1 equivalente de HBr **(c)** HBr en exceso
(d) Li en NH_3 **(e)** H_2O, H_2SO_4, $HgSO_4$

9.25 Proponga estructuras para los hidrocarburos que den los siguientes productos en la ruptura oxidativa por $KMnO_4$ u O_3:

(a) CO_2 + $CH_3(CH_2)_5CO_2H$

(b) CH_3CO_2H + $C_6H_5CO_2H$ (ácido benzoico)

(c) $HO_2C(CH_2)_8CO_2H$

(d) CH_3CHO + $CH_3COCH_2CH_2CO_2H$ + CO_2

(e) $HCOCH_2CH_2CH_2CH_2COCO_2H$ + CO_2

9.26 Identifique los reactivos **a–c** en el siguiente esquema

Síntesis orgánica

9.27 ¿Cómo realizaría las siguientes conversiones? En algunos casos puede necesitarse más de una etapa.

9.28 ¿Cómo realizaría las siguientes reacciones?

(a) $CH_3CH_2C{\equiv}CH \xrightarrow{?} CH_3CH_2C(=O)CH_3$

(b) $CH_3CH_2C{\equiv}CH \xrightarrow{?} CH_3CH_2CH_2CHO$

(c) $C_6H_5C{\equiv}CH \xrightarrow{?} C_6H_5C{\equiv}C{-}CH_3$

(d) $C_6H_5C{\equiv}CCH_3 \xrightarrow{?}$ $C_6H_5(H)C{=}C(H)CH_3$

(e) $CH_3CH_2C{\equiv}CH \xrightarrow{?} CH_3CH_2CO_2H$

(f) $CH_3CH_2CH_2CH_2CH{=}CH_2 \xrightarrow[\text{(2 etapas)}]{?} CH_3CH_2CH_2CH_2C{\equiv}CH$

9.29 Cada una de las siguientes síntesis requiere más de una etapa. ¿Cómo las realizaría?

(a) $CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CH \xrightarrow{?} CH_3CH_2CH_2CHO$

(b) $(CH_3)_2CHCH_2C{\equiv}CH \xrightarrow{?}$ $(CH_3)_2CHCH_2(H)C{=}C(H)CH_2CH_3$

9.30 ¿Cómo realizaría la siguiente transformación? Se necesita más de una etapa.

$CH_3CH_2CH_2CH_2C{\equiv}CH \xrightarrow{?}$ ciclopropano: CH_2 (H, H) unido a C(H)($CH_3CH_2CH_2CH_2$) y C(H)(CH_3)

9.31 ¿Cómo realizaría las siguientes conversiones? En cada caso se necesita más de una etapa.

$C_6H_5CH{=}CH_2 \xrightarrow{?} C_6H_5CH_2CHO$

$C_6H_5CH{=}CH_2 \xrightarrow{?} C_6H_5CH{=}CHCH_3$

9.32 Sintetice los siguientes compuestos utilizando el 1-butino como la única fuente de carbono, junto con cualquiera de los reactivos inorgánicos que necesite. Puede necesitarse más de una etapa.

(a) 1,1,2,2-Tetraclorobutano **(b)** 1,1-Dicloro-2-etilciclopropano

9.33 ¿Cómo sintetizaría los siguientes compuestos a partir de acetileno y cualquiera de los halogenuros de alquilo con cuatro o menos carbonos? Puede requerirse más de una etapa.

(a) $CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CH$ **(b)** $CH_3CH_2C{\equiv}CCH_2CH_3$

(c) $CH_3CH(CH_3)CH_2CH{=}CH_2$ **(d)** $CH_3CH_2CH_2C({=}O)CH_2CH_2CH_2CH_3$

(e) $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CHO$

9.34 ¿Cómo realizaría las siguientes reacciones para introducir deuterio en las moléculas orgánicas?

(a) $CH_3CH_2C{\equiv}CCH_2CH_3 \xrightarrow{?}$ (D)(C_2H_5)C=C(D)(C_2H_5) [D y D del mismo lado; C_2H_5 y C_2H_5 del mismo lado]

(b) $CH_3CH_2C{\equiv}CCH_2CH_3 \xrightarrow{?}$ (D)(C_2H_5)C=C(C_2H_5)(D) [D arriba a la izquierda, C_2H_5 arriba a la derecha; C_2H_5 abajo a la izquierda, D abajo a la derecha]

(c) $CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CH \xrightarrow{?} CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CD$

(d) $C_6H_5C{\equiv}CH \xrightarrow{?} C_6H_5CD{=}CD_2$

9.35 ¿Cómo prepararía ciclodecino a partir de acetileno y cualquier halogenuro de alquilo necesario?

9.36 El atrayente sexual que emite la mosca casera común es un alqueno llamado *muscalura*. Proponga una síntesis de la muscalura empezando con acetileno y cualquiera de los halogenuros de alquilo necesarios, ¿cuál es el nombre IUPAC para la muscalura?

$CH_3(CH_2)_6CH_2$(H)C=C(H)$CH_2(CH_2)_{11}CH_3$ [cis] **Muscalura**

Problemas generales

9.37 Un hidrocarburo de estructura desconocida tiene la fórmula C_8H_{10}. En hidrogenación catalítica sobre el catalizador de Lindlar, se absorbe 1 equivalente de H_2. En la hidrogenación sobre un catalizador de paladio, se absorben 3 equivalentes de H_2.

(a) ¿Cuántos grados de insaturación están presentes en el hidrocarburo desconocido?
(b) ¿Cuántos enlaces triples están presentes?
(c) ¿Cuántos enlaces dobles están presentes?
(d) ¿Cuántos anillos están presentes?
(e) Dibuje una estructura que se ajuste a la información.

9.38 El compuesto **A** (C_9H_{12}) absorbió 3 equivalentes de H_2 en una reducción catalítica sobre un catalizador de paladio para dar **B** (C_9H_{18}). En ozonólisis, el compuesto **A** dio, entre otras sustancias, una cetona que fue identificada como ciclohexanona. En el tratamiento con $NaNH_2$ en NH_3, seguida por la adición de yodometano, el compuesto A dio un hidrocarburo nuevo, **C** ($C_{10}H_{14}$). ¿Cuáles son las estructuras de **A**, **B** y **C**?

9.39 El hidrocarburo **A** tiene la fórmula $C_{12}H_8$, absorbe 8 equivalentes de H_2 en una reducción catalítica sobre un catalizador de paladio. En ozonólisis, se forman únicamente dos productos: ácido oxálico (HO_2CCO_2H) y ácido succínico ($HO_2CCH_2CH_2CO_2H$). Escriba las reacciones y proponga una estructura para **A**.

9.40 Ocasionalmente, los químicos necesitan *invertir* la estereoquímica de un alqueno; esto es, convertir un alqueno cis en un alqueno trans o viceversa. No existe un método de una etapa para hacer una inversión de alqueno, pero la transformación puede realizarse combinando varias reacciones en la secuencia apropiada. ¿Cómo realizaría las siguientes reacciones?

(a) *trans*-5-Deceno $\xrightarrow{?}$ *cis*-5-Deceno

(b) *cis*-5-Deceno $\xrightarrow{?}$ *trans*-5-Deceno

9.41 Los reactivos organometálicos como el acetiluro de sodio experimentan una reacción de adición con cetonas, dando alcoholes:

¿Cómo utilizaría esta reacción para preparar 2-metil-1,3-butadieno, la materia prima utilizada en la fabricación de caucho sintético?

9.42 El agente anticonceptivo oral Mestranol se sintetiza utilizando una reacción de adición carbonílica parecida a la que se muestra en el problema 9.41. Dibuje la estructura de la cetona necesaria.

9.43 El 1-octen-3-ol, un potente atrayente de mosquitos utilizado en las trampas de mosquitos, se puede preparar en dos pasos a partir de hexanal, $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CHO$. El primer paso es una reacción de adición de acetiluro como la descrita en el problema 9.41. ¿Cuál es la estructura del producto a partir del primer paso y cómo puede ser convertido en 1-octen-3-ol?

$$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2\underset{}{\overset{OH}{\overset{|}{C}}}HCH{=}CH_2$$ **1-Octen-3-ol**

9.44 El ácido eritrogénico, $C_{18}H_{26}O_2$, es un ácido graso acetilénico que se torna en un rojo intenso al exponerse a la luz. En hidrogenación catalítica sobre un catalizador de paladio, se absorben 5 equivalentes de H_2 y se produce ácido esteárico, $CH_3(CH_2)_{16}CO_2H$. La ozonólisis del ácido eritrogénico da cuatro productos: formaldehído, CH_2O; ácido oxálico, HO_2CCO_2H; ácido azelaico, $HO_2C(CH_2)_7CO_2H$, y el ácido aldehídico, $OHC(CH_2)_4CO_2H$. Dibuje las dos estructuras posibles para el ácido eritrogénico y sugiera una forma para diferenciarlas realizando algunas reacciones sencillas.

9.45 El hidrocarburo **A** tiene la fórmula C_9H_{12} y absorbe 3 equivalentes de H_2 para producir **B**, C_9H_{18}, cuando se hidrogena sobre un catalizador Pd/C. En el tratamiento de **A** con H_2SO_4 acuoso en la presencia de mercurio(II), se producen dos cetonas isoméricas, **C** y **D**. La oxidación de **A** con $KMnO_4$ da una mezcla de ácido acético (CH_3CO_2H) y el ácido tribarboxílico **E**. Proponga estructuras para los compuestos **A-D** y escriba las reacciones

CH_2CO_2H (on the central CH of) $HO_2CCH_2CHCH_2CO_2H$

E

9.46 Los alquinos terminales reaccionan con Br_2 y agua para producir bromo cetonas, por ejemplo:

$C_6H_5C{\equiv}CH \xrightarrow{Br_2,\ H_2O} C_6H_5C(=O)CH_2Br$

Proponga un mecanismo para la reacción, ¿a cuál reacción de alquenos es análogo el proceso?

9.47 Un *cumuleno* es un compuesto con tres enlaces dobles adyacentes. Dibuje una representación de los orbitales de un cumuleno. ¿Qué tipo de hibridación tienen los dos átomos de carbono centrales? ¿Cuál es la relación geométrica de los sustituyentes en un extremo con los sustituyentes en otro extremo? ¿Qué tipo de isomería es posible? Haga un modelo para ayudarse a ver la respuesta

$R_2C{=}C{=}C{=}CR_2$

Un cumuleno

9.48 La reacción de acetona con D_3O^+ produce hexadeuterioacetona. Esto es, se intercambian todos los hidrógenos en la acetona por deuterio. Revise el mecanismo de la hidratación catalizada con ion mercúrico y proponga un mecanismo para esta incorporación de deuterio.

$H_3C{-}C(=O){-}CH_3 \xrightarrow{D_3O^+} D_3C{-}C(=O){-}CD_3$

Acetona **Hexadeuterioacetona**

10

Los gases liberados durante las erupciones volcánicas contienen grandes cantidades de organohalogenuros, incluyendo clorometano, cloroformo, diclorodifluorometano y muchos otros.

Organohalogenuros

Ahora que hemos estudiado la química de los hidrocarburos, ya es tiempo de empezar a estudiar sustancias más complejas que contienen otros elementos además del C y H. Comenzaremos a discutir la química de los **organohalogenuros**, compuestos que contienen uno o más átomos de halógeno.

Los compuestos orgánicos sustituidos con halógenos están ampliamente distribuidos en la naturaleza y se han encontrado aproximadamente 5000 organohalogenuros en algas y varios otros organismos marinos; por ejemplo, el clorometano se libera en grandes cantidades por las algas marinas, así como en los incendios forestales y por los volcanes. Los compuestos que contienen halógeno también tienen una amplia gama de aplicaciones industriales, las cuales incluyen su uso como disolventes, en medicina como anestésicos inhalados, como refrigerantes y pesticidas.

Tricloroetileno (un solvente) **Haloetano (un anestésico inhalable)** **Diclorodifluorometano (un refrigerante)** **Bromoetano (un pesticida)**

Además hay otros compuestos halosustituidos que se usan como medicamentos y aditivos alimenticios. La sucralosa, edulcorante no nutritivo, comercializada como Splenda, contiene cuatro átomos de cloro, por ejemplo. La sucralosa es 600 veces más dulce que la sacarosa, por lo que sólo 1 mg es equivalente a una cucharadita de azúcar.

Sucralosa

Se conoce una gran variedad de organohalogenuros. El halógeno puede estar unido a un grupo alquinilo (C≡C−X), a un grupo vinilo (C≡C−X), a un anillo aromático (Ar−X) o a un grupo alquilo. Sin embargo, en este capítulo nos ocuparemos principalmente de los **halogenuros de alquilo**, compuestos con un átomo de halógeno unido a un átomo de carbono saturado con hibridación sp^3.

OWL Ingrese a OWL para Química orgánica en **www.cengage.com/owl** para ver tutoriales y simulaciones, desarrollar habilidades para resolver problemas y una completa asignación de tareas en línea por parte de su profesor.

¿Por qué este capítulo? Los halogenuros de alquilo se encuentran con menos frecuencia que sus relativos que contienen oxígeno, pero no se encuentran con frecuencia involucrados en las rutas bioquímicas de los organismos terrestres, pero algunos de los *tipos* de reacciones que ellos presentan —sustituciones nucleofílicas y eliminaciones— se encuentran con frecuencia. Por lo tanto, la química de los halogenuros de alquilo actúa como un modelo relativamente sencillo para varias reacciones que se encuentran en las biomoléculas, que son similares desde el punto de vista mecanístico pero que estructuralmente son más complejas. En este capítulo comenzaremos con los métodos para nombrar y preparar halogenuros de alquilo y veremos varias de sus reacciones. En el siguiente capítulo haremos un estudio detallado de las reacciones de sustitución y eliminación de los halogenuros de alquilo, dos de los tipos de reacciones más importantes y mejor estudiadas en la química orgánica.

10.1 Nomenclatura y propiedades de los halogenuros de alquilo

Aunque los alcanos sustituidos con halógenos comúnmente se llaman *halogenuros de alquilo*, se nombran sistemáticamente como *haloalcanos* **(sección 3.4)**, tratando al halógeno como un sustituyente en una cadena principal del alcano. Existen tres pasos:

PASO 1

Encuentre la cadena más larga y nómbrela como la cadena principal. Si se presenta un enlace doble o triple, la cadena principal debe contenerlo.

PASO 2

Numere los carbonos de la cadena principal comenzando por el extremo más cercano al primer sustituyente, ya sea alquilo o halo. Asigne un número a cada sustituyente de acuerdo con su posición en la cadena.

$CH_3CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)CH(Br)CH_2CH_3$ (C1–C7)

5-Bromo-2,4-dimetilheptano

$CH_3CH(Br)CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$ (C1–C7)

2-Bromo-4,5-dimetilheptano

Si están presentes halógenos diferentes, numérelos todos y enlístelos en orden alfabético cuando escriba el nombre.

$BrCH_2CH_2CH(Cl)CH(CH_3)CH_3$ (C1–C5)

1-Bromo-3-cloro-4-metilpentano

PASO 3

Si la cadena principal se puede numerar apropiadamente desde cualquier extremo conforme al paso 2, comience en el extremo más cercano al sustituyente que tiene precedencia alfabética.

$CH_3CH(CH_3)CH_2CH_2CH(Br)CH_3$ (numerado 6, 5, 4, 3, 2, 1)

2-Bromo-5-metilhexano
(*No* 5-Bromo-2-metilhexano)

Además de sus nombres sistemáticos, varios halogenuros de alquilo sencillos se nombran también identificando primero el grupo alquilo y después el halógeno. Por ejemplo, el CH_3I puede llamarse como yodometano o bien como yoduro de metilo; tales nombres están muy arraigados en la literatura química y en el uso diario, pero no se utilizarán en este libro.

CH_3I
Yodometano
(o yoduro de metilo)

Cl
CH_3CHCH_3
2-Cloropropano
(o cloruro de isopropilo)

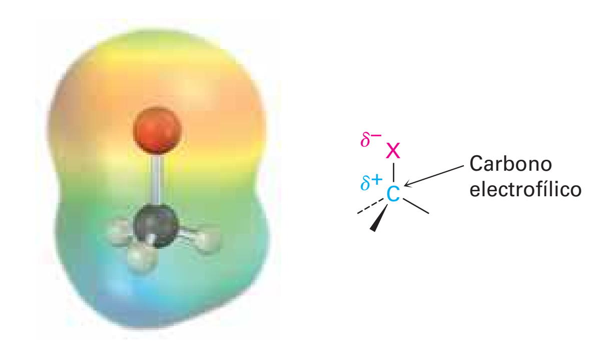
Br
Bromociclohexano
(o bromuro de ciclohexilo)

Los halógenos aumentan de tamaño al ir descendiendo en la tabla periódica, por lo que las longitudes de los enlaces carbono-halógeno correspondientes aumentan de acuerdo con esto (tabla 10.1). Además, las fuerzas del enlace C–X disminuyen al ir descendiendo en la tabla periódica. Como lo hemos estado haciendo consistentemente hasta ahora, continuaremos utilizando la abreviatura X para representar a cualquiera de los halógenos F, Cl, Br o I.

Tabla 10.1 Una comparación de los halometanos

Halometano	Longitud de enlace (pm)	Fuerza de enlace (kJ/mol)	Fuerza de enlace (kcal/mol)	Momento dipolar (*D*)
CH_3F	139	460	110	1.85
CH_3Cl	178	350	84	1.87
CH_3Br	193	294	70	1.81
CH_3I	214	239	57	1.62

En una discusión anterior sobre la polaridad del enlace en grupos funcionales **(sección 6.4)**, se observó que los halógenos son más electronegativos que el carbono; por lo tanto, el enlace C–X es polar, con el átomo de carbono portando una carga parcialmente positiva ($\delta+$) y el halógeno una carga parcialmente negativa ($\delta-$). Esta polaridad resulta en un momento dipolar sustancial para todos los halometanos (tabla 10.1) e implica que el átomo de carbono del halogenuro de alquilo C–X debe comportarse como un electrófilo en las reacciones polares. Pronto veremos que éste es el caso.



Problema 10.1

Dé el nombre de la IUPAC para los siguientes halogenuros de alquilo:

(a) $CH_3CH_2CH_2CH_2I$

(b)
```
    CH3
    |
CH3CHCH2CH2Cl
```

(c)
```
                   CH3
                   |
BrCH2CH2CH2CCH2Br
                   |
                   CH3
```

(d)
```
   CH3
   |
CH3CCH2CH2Cl
   |
   Cl
```

(e)
```
   I  CH2CH2Cl
   |  |
CH3CHCHCH2CH3
```

(f)
```
   Br         Cl
   |          |
CH3CHCH2CH2CHCH3
```

Problema 10.2

Dibuje las estructuras correspondientes a los siguientes nombres IUPAC.

(a) 2-Cloro-3,3-dimetilhexano **(b)** 3,3-Dicloro-2-metilhexano

(c) 3-Bromo-3-etilpentano **(d)** 1,1-Dibromo-4-isopropilciclohexano

(e) 4-*sec*-Butil-2-clorononano **(f)** 1,1-Dibromo-4-*ter*-butilciclohexano

10.2 Preparación de halogenuros de alquilo a partir de alcanos: halogenación por radicales

Los halogenuros de alquilo estructuralmente sencillos pueden prepararse en algunas ocasiones por la reacción de un alcano con Cl_2 o Br_2 en presencia de la luz a través de una reacción en cadena por radicales **(sección 6.3)**. El mecanismo para la cloración se muestra en la **figura 10.1**.

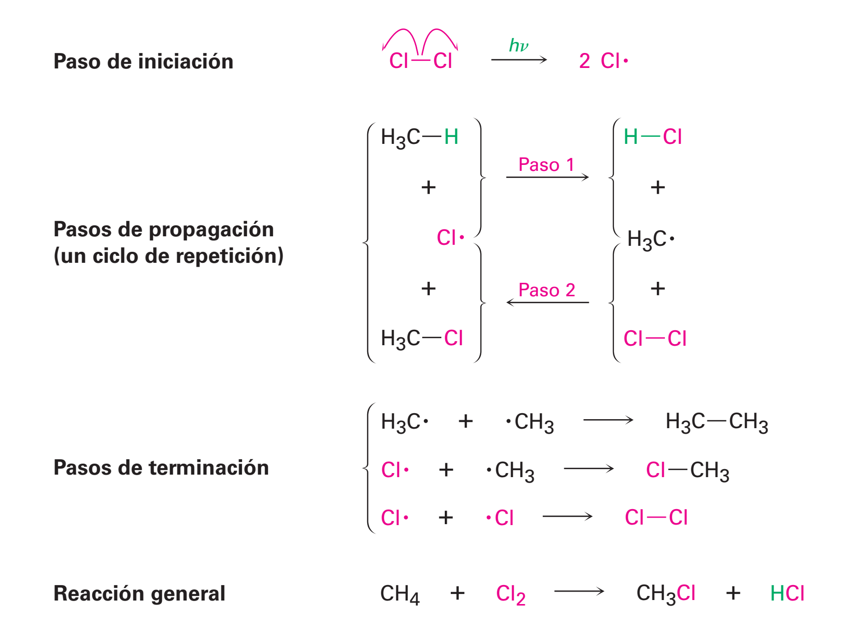


Figura 10.1 Mecanismo de la cloración por radicales del metano. Se requieren tres tipos de pasos: iniciación, propagación y terminación. Los pasos de propagación son un ciclo de repetición, con un reactivo Cl· en el paso 1 y un producto en el paso 2, y con un producto $\cdot CH_3$ en el paso 1 y un reactivo en el paso 2. (El símbolo $h\nu$ mostrado en la etapa de iniciación es la manera estándar de indicar irradiación con luz.)

Recuerde de la **sección 6.3** que las reacciones de sustitución de radicales requieren tres tipos de pasos: *iniciación, propagación* y *terminación*. Una vez que el paso de iniciación ha comenzado el proceso para producir radicales, la reacción continúa en un ciclo autosostenido. El ciclo requiere dos repeticiones de pasos de propagación en los cuales

un radical, el halógeno, y el alcano generan un halogenuro de alquilo como producto, además de más radicales para continuar la cadena. La cadena se termina ocasionalmente por la combinación de dos radicales.

Aunque es interesante desde un punto de vista mecanístico, la halogenación de alcanos es un método sintético deficiente para la preparación de halogenuros de alquilo, debido a que invariablemente resulta una mezcla de productos; por ejemplo, la cloración del metano no se detiene limpiamente en el paso de monocloración, sino que continúa para dar como productos una mezcla de dicloro, tricloro y aun tetraclorados.

$$CH_4 + Cl_2 \xrightarrow{h\nu} CH_3Cl + HCl$$
$$CH_3Cl \xrightarrow{Cl_2} CH_2Cl_2 + HCl$$
$$CH_2Cl_2 \xrightarrow{Cl_2} CHCl_3 + HCl$$
$$CHCl_3 \xrightarrow{Cl_2} CCl_4 + HCl$$

La situación es aún peor para la cloración de alcanos que tienen más de un tipo de hidrógeno. Por ejemplo, la cloración del butano da dos productos monoclorados en una proporción 30:70 además de diclorobutano, triclorobutano, y así sucesivamente.

$$\underset{\textbf{Butano}}{CH_3CH_2CH_2CH_3} + Cl_2 \xrightarrow{h\nu} \underset{\textbf{1-Clorobutano}}{CH_3CH_2CH_2CH_2Cl} + \underset{\textbf{2-Clorobutano}}{CH_3CH_2CHClCH_3} + \text{Dicloro-, tricloro-, tetracloro- y así sucesivamente}$$

30 : 70

Como otro ejemplo, el 2-metilpropano produce 2-cloro-2-metilpropano y 1-cloro-2-metilpropano en la proporción 35:65, junto con productos con una mayor cantidad de cloro.

$$\underset{\textbf{2-Metilpropano}}{CH_3CH(CH_3)CH_3} + Cl_2 \xrightarrow{h\nu} \underset{\textbf{2-Cloro-2-metilpropano}}{CH_3CCl(CH_3)CH_3} + \underset{\textbf{1-Cloro-2-metilpropano}}{CH_3CH(CH_3)CH_2Cl} + \text{Dicloro-, tricloro-, tetracloro- y así sucesivamente}$$

35 : 65

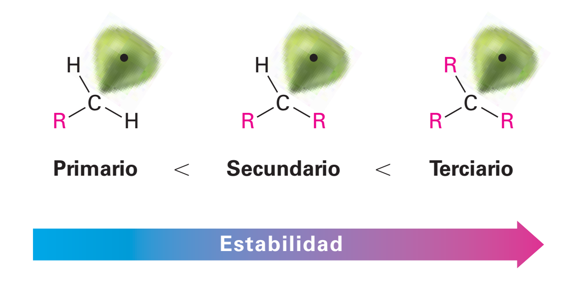
A partir de estas y otras reacciones similares, es posible calcular un orden de reactividad hacia la cloración para diferentes tipos de átomos de hidrógeno en una molécula. Por ejemplo, considere la cloración del butano, el cual tiene seis hidrógenos primarios equivalentes ($-CH_3$) y cuatro hidrógenos secundarios equivalentes ($-CH_2-$). El hecho de que el butano forme un 30% de 1-clorobutano como producto significa que *cada uno* de los seis hidrógenos primarios es responsable del $30\% \div 6 = 5\%$ del producto. De manera similar, el hecho de que se forme un 70% de 2-clorobutano significa que cada uno de los cuatro hidrógenos secundarios es responsable del $70\% \div 4 = 17.5\%$ del producto; por lo tanto, la reacción de un hidrógeno secundario sucede $17.5\% \div 5\% = 3.5$ veces más frecuente que la reacción de un hidrógeno primario.

Un cálculo similar para la cloración del 2-metilpropano indica que cada uno de los nueve hidrógenos primarios es responsable del 65% ÷ 9 = 7.2% del producto, mientras que el único hidrógeno terciario (R_3CH) es responsable del 35% del producto. Por lo tanto, un hidrógeno terciario es 35 ÷ 7.2 = 5 veces más reactivo hacia la cloración que un hidrógeno primario.

H H
R–C–H
Primario 1.0 < H H
R–C–R
Secundario 3.5 < R H
R–C–R
Terciario 5.0

Reactividad

El orden de reactividad observado de los hidrógenos de alcano hacia la cloración por radicales puede ser explicado si se observan las energías de disociación de enlace que se dieron con anterioridad en la tabla 6.3 en la página 204. La información indica que un enlace C−H terciario (400 kJ/mol; 96 kcal/mol) es más débil que un enlace C−H secundario (410 kJ/mol; 98 kcal/mol), el cual es a su vez más débil que un enlace C−H primario (421 kJ/mol; 101 kcal/mol). Dado que se necesita menos energía para romper un enlace C−H terciario que para romper un enlace C−H primario o secundario, el radical terciario resultante es más estable que un radical primario o secundario.



Problema 10.3

Dibuje y nombre todos los productos monoclorados que esperaría obtener de la cloración por radicales del 2-metilpentano. ¿Cuáles, si es que hay alguno, son quirales?

Problema 10.4

Tomando en cuenta la reactividad relativa de los átomos de hidrógeno 1°, 2° y 3°, ¿qué producto**(s)** esperaría obtener de la monocloración del 2-metilbutano?¿Cuál sería el porcentaje aproximado de cada producto? (No olvide tomar en cuenta el número de cada tipo de hidrógeno.)

10.3 Preparación de halogenuros de alquilo a partir de alquenos: bromación alílica

Ya hemos visto varios métodos para la preparación de halogenuros de alquilo a partir de alquenos, incluyendo las reacciones de HX y X_2 con alquenos en reacciones de adición electrofílica **(secciones 7.7** y **8.2)**. Los halogenuros de hidrógeno HCl, HBr y HI reaccionan con alquenos a través de un mecanismo polar para dar el producto de

adición de Markovnikov. El bromo y el cloro experimentan una adición anti a través de ion halonio intermediario para dar productos 1,2-dihalogenados.

Otro método para la preparación de halogenuros de alquilo a partir de alquenos es por la reacción con *N*-bromosuccinimida (abreviado como NBS) en presencia de luz para dar productos que resultan de la sustitución de un hidrógeno por un bromo en la posición **alílica**, la *siguiente* posición al enlace doble. Por ejemplo, el ciclohexeno da 3-bromociclohexeno.

La bromación alílica con NBS es análoga a la reacción de cloración de alcanos tratada en la sección previa, y ocurre por una reacción en cadena por radicales **(figura 10.2)**. Como en la halogenación de alcanos, el radical Br· abstrae un átomo de hidrógeno alílico, formando un radical alílico más HBr. El HBr reacciona con NBS para formar Br_2, que a su vez reacciona con el radical alílico para producir el producto bromado y un radical Br· que regresa al primer paso del ciclo y lo lleva a cabo en la cadena.

Figura 10.2 Mecanismo de bromación alílica de un alqueno con NBS. El proceso es una reacción en cadena por radical en la que (1) un radical Br· abstrae un átomo de hidrógeno alílico del alqueno y da un radical alílico más HBr. (2) El HBr reacciona con NBS para formar Br_2, que (3) reacciona con el radical alílico para producir el producto bromoalqueno y un radical Br· que se produce en la cadena.

¿Por qué la bromación con NBS ocurre exclusivamente en una posición alílica en lugar de en cualquier otra parte en la molécula? Una vez más, la respuesta se encuentra

al observar las energías de disociación de enlace para ver la estabilidad relativa de varios tipos de radicales. Aunque un enlace C−H de un alquilo secundario típico tiene una fuerza de alrededor de 410 kJ/mol (98 kcal/mol) y un enlace C−H vinílico típico tiene una fuerza de 465 kJ/mol (111 kcal/mol), un enlace C−H *alílico* tiene una fuerza de alrededor de 370 kJ/mol (88 kcal/mol). Por lo tanto, un radical alílico es más estable que un radical alquilo típico con la misma sustitución por alrededor de 40 kJ/mol (9 kcal/mol).

Alílico
370 kJ/mol (88 kcal/mol)

Alquilo
410 kJ/mol (98 kcal/mol)

Vinílico
465 kJ/mol (111 kcal/mol)

Por lo tanto, podemos expandir el orden de estabilidad para incluir a los radicales vinílico y alílico.

Vinílico < Metilo < Primario < Secundario < Terciario < Alílico

Estabilidad

10.4 Estabilidad del radical alilo: repaso de la resonancia

Para ver por qué son tan estables los radicales alílicos, observe la imagen del orbital en la **figura 10.3**. El átomo de carbono del radical con un electrón sin aparear puede adoptar una hibridación sp^2, colocando el electrón sin aparear en un orbital p y dando una estructura que es electrónicamente simétrica. Por lo tanto, el orbital p en el carbono central puede traslaparse igualmente bien con un orbital p en *cualquiera* de los carbonos adyacentes.

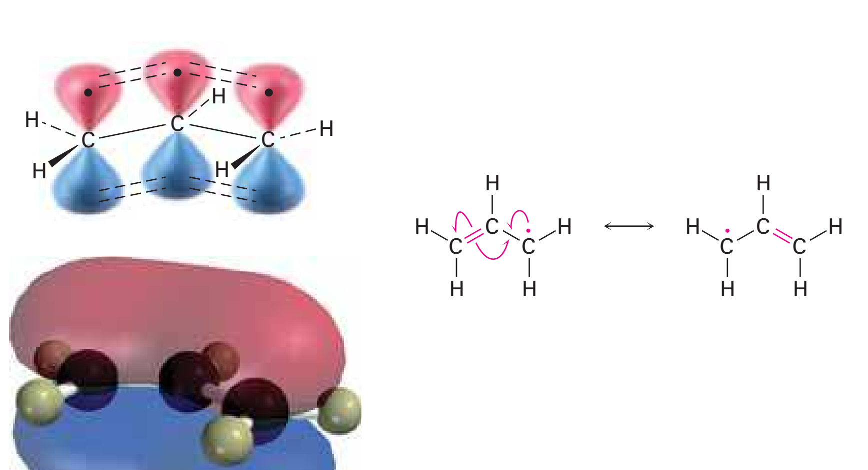


Figura 10.3 Una vista al orbital del radical alilo. El orbital p en el carbono central puede traslaparse igualmente bien con un orbital p en cualquiera de los carbonos adyacentes, dando origen a dos estructuras de resonancia equivalentes.

Debido a que el radical alilo es electrónicamente simétrico, tiene dos formas resonantes, con el electrón sin aparear a la izquierda y el enlace doble a la derecha o con el electrón sin aparear a la derecha y el enlace doble a la izquierda. Cualquier estructura por sí misma es correcta; la estructura verdadera del radical alilo es un híbrido de resonancia de las dos. (Quizá usted quiera revisar las **secciones 2.4-2.6** para refrescar sus conocimientos sobre resonancia.) Como se observó en la **sección 2.5**, a mayor número de formas resonantes (o de resonancia), mayor es la estabilidad de un compuesto, debido a que los electrones de enlace se unen a más núcleos; por lo tanto, un radical alilo con dos formas resonantes es más estable que un radical alquilo típico, el cual sólo tiene una estructura única.

En términos del orbital molecular, la estabilidad del radical alilo se debe al hecho de que el electrón sin aparear está **deslocalizado**, o disperso, sobre una red extendida de orbitales π en lugar de localizarse en un solo sitio, como se muestra en el OM generado por computadora en la figura 10.3. Esta deslocalización es particularmente visible en la así llamada superficie de densidad del spin en la **figura 10.4**, la cual muestra la posición calculada del electrón sin aparear, que comparten equitativamente los dos carbonos terminales.

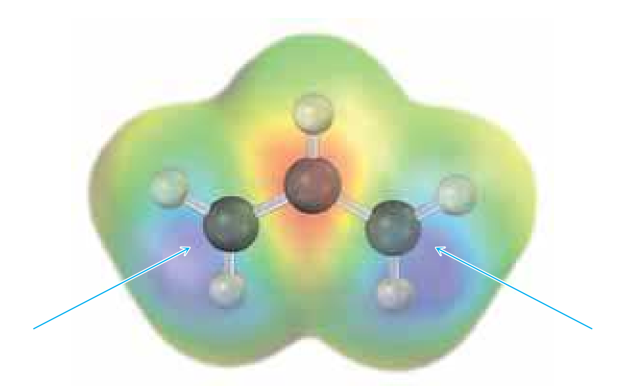


Figura 10.4 La superficie de densidad del spin del radical alilo localiza la posición del electrón **sin aparear** y muestra que se comparte equitativamente entre los dos carbonos terminales.

Además de su efecto en la estabilidad, la deslocalización del electrón sin aparear en el radical alilo tiene otras consecuencias químicas. Debido a que el electrón sin aparear se deslocaliza sobre ambos extremos del sistema de orbitales π, la reacción con Br_2 puede ocurrir en cualquier extremo. Como resultado, la bromación alílica de un alqueno asimétrico conduce con frecuencia a una mezcla de productos. Por ejemplo, la bromación del 1-octeno da una mezcla de 3-bromo-1-octeno y 1-bromo-2-octeno. Sin embargo, no se forman los dos productos en cantidades iguales, debido a que el radical alílico intermediario no es simétrico y la reacción en los dos extremos no es igualmente probable. La reacción se favorece en el extremo primario menos impedido.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH{=}CH_2$$

1-Octeno

$$\downarrow \text{NBS, } h\nu\text{, } CCl_4$$

$$\left[CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2\dot{C}HCH{=}CH_2 \longleftrightarrow CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH{=}CH\dot{C}H_2 \right]$$

$$\downarrow$$

$$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH(Br)CH{=}CH_2 \quad + \quad CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH{=}CHCH_2Br$$

3-Bromo-1-octeno (17%) **1-Bromo-2-octeno (83%)** **(53 : 47 trans : cis)**

Los productos de las reacciones de bromación alílica son útiles para su conversión en dienos a través de la deshidrohalogenación con una base. Por ejemplo, el ciclohexeno puede convertirse en el 1,3-ciclohexadieno.

Ciclohexeno —NBS, $h\nu$, CCl_4→ 3-Bromociclohexeno —KOH→ 1,3-Ciclohexadieno

Predicción del producto de una reacción de bromación alílica

Ejemplo resuelto 10.1

¿Qué productos esperaría de la reacción del 4,4-dimetilciclohexeno con NBS?

Estrategia

Dibuje el reactivo alqueno e identifique sus posiciones alílicas. En este caso, hay dos posiciones alílicas diferentes, las etiquetaremos como **A** y **B**. Ahora quite un hidrógeno alílico de cada posición para generar los dos radicales alílicos correspondientes. Cada uno de los dos radicales alílicos puede adicionar un átomo de Br en cualquier extremo (**A** o **A′**; **B** o **B′**) para dar una mezcla de hasta cuatro productos. Dibuje y nombre los productos. En el presente ejemplo, los "dos" productos de la reacción en la posición **B** son idénticos, por lo que en esta reacción se forma un total de sólo tres productos.

Solución

A: NBS → 3-Bromo-4,4-dimetil-ciclohexeno + 6-Bromo-3,3-dimetil-ciclohexeno

B: NBS → 3-Bromo-5,5-dimetil-ciclohexeno

Problema 10.5

Dibuje las tres formas resonantes del radical ciclohexadienilo.

Radical ciclohexadienilo

Problema 10.6

El producto principal de la reacción del metilenciclohexano con *N*-bromosuccinimida es 1-(bromometil)ciclohexeno. Explique.

CH_2 — NBS, $h\nu$, CCl_4 → CH_2Br

Producto principal

Problema 10.7

¿Qué productos esperaría de la reacción de los siguientes alquenos con NBS? Si se forma más de un producto, muestre las estructuras de todos ellos.

(a) CH_3 **(b)** CH_3 / $CH_3CHCH{=}CHCH_2CH_3$

10.5 Preparación de halogenuros de alquilo a partir de alcoholes

El método más utilizado para la preparación de halogenuros de alquilo es hacerlos a partir de alcoholes, los cuales pueden obtenerse a su vez de compuestos carbonílicos, como veremos en las **secciones 17.4 y 17.5**. Debido a la importancia del proceso, se han desarrollado varios métodos diferentes para la transformación de alcoholes en halogenuros de alquilo. El método más sencillo es tratar al alcohol con HCl, HBr o HI y por razones que discutiremos en la **sección 11.5**, la reacción se lleva a cabo mejor con alcoholes terciarios, R_3COH; los alcoholes primarios y secundarios reaccionan más lentamente y a temperaturas más altas.

C—OH —(H—X)→ C—X + H_2O

H H, H—C—OH: **Metilo** < H H, R—C—OH: **Primario** < R H, R—C—OH: **Secundario** < R R, R—C—OH: **Terciario**

Reactividad →

La reacción de HX con un alcohol terciario es tan rápida que se realiza con frecuencia simplemente al burbujear HCl o HBr gaseoso puro en una disolución fría del alcohol en éter; por ejemplo, el 1-metilciclohexanol se convierte en 1-cloro-1-metilciclohexano cuando se trata con HCl.

H_3C OH —(HCl (gas), Éter, 0 °C)→ H_3C Cl + H_2O

1-Metilciclohexanol **1-Cloro-1-metilciclohexano (90%)**

Los alcoholes primarios y secundarios se convierten mejor en halogenuros de alquilo cuando se tratan con cloruro de tionilo ($SOCl_2$) o tribromuro de fósforo (PBr_3). Es normal que estas reacciones sucedan con rapidez en condiciones moderadas, son menos ácidas y con una menor probabilidad de causar rearreglos catalizados por ácido que el método con HX.

Benzoína $\xrightarrow[\text{Piridina}]{SOCl_2}$ (86%) + SO_2 + HCl

$$3\ CH_3CH_2CH(OH)CH_3 \xrightarrow[\text{Éter, 35 °C}]{PBr_3} 3\ CH_3CH_2CH(Br)CH_3 + H_3PO_3$$

2-Butanol → **2-Bromobutano (86%)**

Como indican los ejemplos anteriores, los rendimientos de estas reacciones con $SOCl_2$ y PBr_3 son por lo general altos y es usual que no interfieran otros grupos funcionales como éteres, carbonilos y anillos aromáticos. En la **sección 11.3** veremos los mecanismos de estas y otras reacciones de sustitución relacionadas.

Los fluoruros de alquilo también pueden prepararse a partir de alcoholes. Se utiliza un gran número de agentes reactivos para la reacción, incluyendo trifluoruro dietilamino sulfuro [$(CH_3CH_2)_2NSF_3$] y HF en piridina disolvente.

Ciclohexanol $\xrightarrow[\text{Piridina}]{HF}$ **Fluorociclohexano (99%)**

Problema 10.8

¿Cómo prepararía los siguientes halogenuros de alquilo a partir de los alcoholes correspondientes?

(a) $CH_3C(Cl)(CH_3)CH_3$ **(b)** $CH_3CH(Br)CH_2CH(CH_3)CH_3$ **(c)** $BrCH_2CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)CH_3$ **(d)** F (1-fluoro-3,3-dimetilciclopentano)

10.6 Reacciones de los halogenuros de alquilo: reactivos de Grignard

Los halogenuros de alquilo, RX, reaccionan con magnesio metálico utilizando como disolvente éter o tetrahidrofurano (THF) para producir halogenuros de alquilmagnesio, RMgX. Los productos, llamados **reactivos de Grignard** en honor de su descubridor,

Victor Grignard, son ejemplos de compuestos *organometálicos* porque contienen un enlace carbono-metal. Además de los halogenuros de alquilo, los reactivos de Grignard también pueden prepararse a partir de halogenuros de alquenilo (vinílico) y arilo (aromático). El halógeno puede ser Cl, Br o I, aunque los cloruros son menos reactivos que los bromuros y los yoduros. Los organofluoruros raramente reaccionan con magnesio.

Alquilo 1°, Alquilo 2°, Alquilo 3°, Alquenilo, Arilo $\longrightarrow$ R—X $\longleftarrow$ Cl, Br, I

R—X $\xrightarrow[\text{Éter o THF}]{\text{Mg}}$ R—Mg—X

Como podría esperarse de la explicación de la electronegatividad y de la polaridad del enlace en la **sección 6.4**, el enlace carbono-magnesio se polariza, haciendo nucleofílico y básico el átomo de carbono en los reactivos de Grignard. Por ejemplo, un mapa de potencial electrostático del yoduro de metilmagnesio indica el carácter rico en electrones (rojo) del carbono unido al magnesio.

CH_3I $\xrightarrow[\text{Éter}]{\text{Mg}}$ $H_3C^{\delta-}$—$Mg^{\delta+}I$ (Básico y nucleofílico)

Yodometano — **Yoduro de metilmagnesio**

En un sentido formal, un reactivo de Grignard es la sal de magnesio, $R_3C^{-}\ {}^{+}MgX$, de un carbono ácido, $R_3C{-}H$, por lo que es un anión de carbono o **carbanión**. Pero debido a que los hidrocarburos son ácidos tan débiles, con un pK_a en el intervalo de 44 a 60 **(Sección 9.7)**, los aniones de carbono son bases muy fuertes. Por lo tanto el reactivo de Grignard debe ser protegido de la humedad atmosférica para evitar que sea protonado y destruido en una reacción ácido-base: $R{-}Mg{-}X + H_2O \rightarrow R{-}H + HO{-}Mg{-}X$.

$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2Br \xrightarrow[\text{Éter}]{\text{Mg}} CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2MgBr \xrightarrow{H_2O} CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$

1-Bromohexano — **Bromuro de 1-hexilmagnesio** — **Hexano**

Los reactivos de Grignard no se producen en los organismos vivos, pero son nucleófilos basados en el carbono útiles en varias reacciones de laboratorio importantes que veremos con detalle en el capítulo 17. Además, actúan como un modelo sencillo para otros nucleófilos basados en carbono más complejos que *son* importantes en química biológica. Veremos un gran número de ejemplos en el capítulo 29.

Problema 10.9

¿Qué tan fuerte como base esperaría que sea un reactivo de Grignard? Véase la tabla 9.1 en la página 326 y prediga si las siguientes reacciones ocurrirán como están escritas. (El pK_a del NH_3 es 35.)

(a) $CH_3MgBr + H—C≡C–H \rightarrow CH_4 + H—C≡C—MgBr$

(b) $CH_3MgBr + NH_3 \rightarrow CH_4 + H_2N—MgBr$

Problema 10.10

¿Cómo reemplazaría un sustituyente halógeno por un átomo de deuterio si quisiera preparar un compuesto deuterado?

$CH_3CH(Br)CH_2CH_3 \xrightarrow{?} CH_3CH(D)CH_2CH_3$

10.7 Reacciones de acoplamiento de compuestos organometálicos

Varios otros tipos de compuestos organometálicos pueden prepararse de una manera similar a la de los reactivos de Grignard. Por ejemplo, los reactivos de alquil litio, RLi, pueden prepararse por la reacción de un halogenuro de alquilo con litio metálico. Los alquil litio son nucleófilos y bases fuertes, y su química es similar en varios aspectos a la de los halogenuros de alquilmagnesio.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2Br \xrightarrow[\text{Pentano}]{2\ Li} CH_3CH_2CH_2CH_2Li + LiBr$$

1-Bromobutano → **Butil litio**

Básico y nucleofílico

Una reacción de los alquil litio particularmente valiosa es la preparación de compuestos diorgánicos de cobre y litio, R_2CuLi, a través de la reacción con yoduro de cobre(I) en éter dietílico como disolvente. Los llamados **reactivos de Gilman** son estos compuestos diorgánicos de cobre y litio y son útiles debido a que experimentan una reacción *de acoplamiento* con organocloruros, organobromuros y organoyoduros (pero no fluoruros). Uno de los grupos alquilo del reactivo de Gilman reemplaza al halógeno del organohalogenuro, formando un nuevo enlace carbono-carbono y generando un hidrocarburo como producto. Por ejemplo, el dimetilcuprato de litio reacciona con 1-yododecano para dar undecano con un 90% de rendimiento.

$$2\ CH_3Li + CuI \xrightarrow{\text{Éter}} (CH_3)_2Cu^-\ Li^+ + LiI$$

Metil litio → **Dimetilcuprato de litio (un reactivo de Gilman)**

$$(CH_3)_2CuLi + CH_3(CH_2)_8CH_2I \xrightarrow[0\ °C]{\text{Éter}} CH_3(CH_2)_8CH_2CH_3 + LiI + CH_3Cu$$

Dimetilcuprato de litio + **1-Yododecano** → **Undecano (90%)**

Esta reacción de acoplamiento organometálico es útil en las síntesis orgánicas debido a que forma enlaces carbono-carbono, por lo que hace posible la preparación de moléculas más grandes a partir de más pequeñas. Como lo indica el siguiente ejemplo, la reacción de acoplamiento puede realizarse en halogenuros de arilo y vinílicos, así como en halogenuros de alquilo.

$$n\text{-}C_7H_{15}(H)C{=}C(H)I + (n\text{-}C_4H_9)_2CuLi \longrightarrow n\text{-}C_7H_{15}(H)C{=}C(H)C_4H_9\text{-}n + n\text{-}C_4H_9Cu + LiI$$

***trans*-1-Yodo-1-noneno** → ***trans*-5-Trideceno (71%)**

$$C_6H_5I + (CH_3)_2CuLi \longrightarrow C_6H_5CH_3 + CH_3Cu + LiI$$

Yodobenceno → **Tolueno (91%)**

Una reacción de acoplamiento organocobre se lleva a cabo comercialmente para sintetizar muscalura, (9*Z*)-tricoseno, el atrayente sexual segregado por la mosca común. Pequeñas cantidades de muscalura aumentan considerablemente el atractivo de mosquiteros tratados con insecticida y proporcionan un medio efectivo de control de especies específicas de insectos.

$$CH_3(CH_2)_7(H)C{=}C(H)(CH_2)_7CH_2Br \xrightarrow{[CH_3(CH_2)_4]_2CuLi} CH_3(CH_2)_7(H)C{=}C(H)(CH_2)_{12}CH_3$$

***cis*-1-Bromo-9-octadeceno** → **Muscalura (9Z-tricoseno)**

El mecanismo de esta reacción de acoplamiento involucra la formación inicial de un triorganocobre como intermediario, seguida por el acoplamiento y la pérdida de RCu. El acoplamiento no es una reacción de sustitución nucleofílica polar típica del tipo considerado en el siguiente capítulo.

$$R{-}X + [R'{-}Cu{-}R']^- \, Li^+ \longrightarrow \left[R'{-}\overset{R}{\overset{|}{Cu}}{-}R' \right] \longrightarrow R{-}R' + R'{-}Cu$$

Además de la reacción de acoplamiento de reactivos de diorganocobre con organohalogenuros, también ocurren procesos relacionados con otros reactivos organometálicos, particularmente compuestos de organopaladio. Uno de los procedimientos más utilizados es la reacción de acoplamiento de un compuesto aromático de vinilo o ácido bórico sustituido [$R{-}B(OH)_2$] con un organohalogenuro aromático o de vinilo sustituido en presencia de una base y un catalizador de paladio. La reacción es menos general que la reacción diorganocobre, ya que no funciona con sustratos de alquilo, pero es preferida cuando sea posible, ya que utiliza sólo una cantidad de metal catalítico en

lugar de un equivalente completo y porque los compuestos de paladio son menos tóxicos que los compuestos de cobre. Por ejemplo:

H_3C–(2,6-dimetilfenil)–$B(OH)_2$ + I–Ph $\xrightarrow[\text{CaCO}_3,\ \text{THF}]{\text{Pd(PPh}_3)_4}$ biarilo

[Ph = Fenilo]

Un compuesto *biarilo* (92%)

Denominado como *reacción de Suzuki-Miyaura*, el proceso es particularmente útil para la preparación de los llamados compuestos biarilo, que tienen dos anillos aromáticos vinculados juntos. Un gran número de fármacos de uso común se ajustan a esta descripción, por lo que la reacción de Suzuki-Miyaura es muy utilizada en la industria farmacéutica. Como ejemplo, el valsartán, comercializado como Diovan, es un agente antihipertensivo ampliamente prescrito cuya síntesis se inicia con un acoplamiento de Suzuki-Miyaura de *orto*-clorobenzonitrilo con ácido *para*-metilbenzenobórico.

Ácido *para*-Metilbencenobórico + ***orto*-Clorobenzonitrilo** $\xrightarrow[K_2CO_3]{\text{Catalizador de Pd}}$ ⟹ **Valsartán (Diovan)**

En la **figura 10.5** se muestra en forma simplificada el mecanismo de la reacción Suzuki- Miyaura que implica la reacción inicial del halguro aromático con el catalizador de paladio para formar un organopaladio intermedio, seguida de la reacción del intermediario con el ácido bórico aromático. El complejo diorganopaladio resultante se descompone en el producto biarilo acoplado además de un catalizador regenerado.

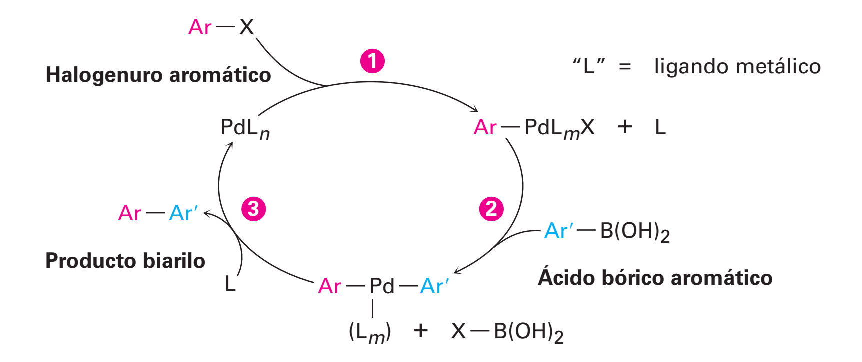


Figura 10.5 Mecanismo de la reacción Suzuki-Miyaura de acoplamiento de un ácido bórico aromático con un halogenuro aromático para dar un biarilo. La reacción se lleva a cabo por (1) la reacción del halogenuro aromático ArX, con el catalizador para formar un organopaladio intermediario, seguido por (2) la reacción con el ácido bórico aromático. (3) Después de la descomposición del diarilpaladio intermediario da el producto biarilo.

Problema 10.11

¿Cómo realizaría las siguientes transformaciones utilizando una reacción de acoplamiento de organocobre? En cada caso se requiere más de un paso.

(a) (ciclohexeno) $\xrightarrow{?}$ (3-metilciclohexeno) CH_3

(b) $CH_3CH_2CH_2CH_2Br \xrightarrow{?} CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$

(c) $CH_3CH_2CH_2CH{=}CH_2 \xrightarrow{?} CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$

10.8 Oxidación y reducción en química orgánica

Hemos dicho en varias ocasiones que algunas de las reacciones discutidas en éste y en capítulos anteriores, son *oxidaciones* o *reducciones*. Como se notó en las **sección 8.7**, una oxidación orgánica resulta en una pérdida de densidad electrónica por el carbono, causada por la formación de un enlace entre el carbono y un átomo más electronegativo (por lo general O, N o un halógeno), o por la ruptura del enlace entre el carbono y un átomo menos electronegativo (por lo general H). De manera inversa, una reducción orgánica resulta en una ganancia de densidad electrónica por el carbono, causada por la formación de un enlace entre el carbono y un átomo menos electronegativo o por la ruptura del enlace entre el carbono y un átomo más electronegativo **(sección 8.6)**.

Oxidación Disminuye la densidad electrónica en el carbono por:
- la formación de uno de estos enlaces: C—O C—N C—X
- o por la ruptura de este enlace: C—H

Reducción Aumenta la densidad electrónica en el carbono por:
- la formación de este enlace: C—H
- o por la ruptura de uno de estos enlaces C—O C—N C—X

Con base en estas definiciones, la reacción de cloración del metano para producir clorometano es una oxidación porque se rompe un enlace C—H y se forma un enlace C—Cl. Sin embargo, la conversión de un cloruro de alquilo en un alcano a través de un reactivo de Grignard seguida por una protonación es una reducción porque se rompe un enlace C—Cl y se forma un enlace C—H.

$CH_4 + Cl_2 \longrightarrow CH_3Cl + HCl$

Metano **Clorometano**

Oxidación: se rompe un enlace C-H y se forma un enlace C-Cl

$CH_3Cl \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. Mg, éter}} CH_4$

Clorometano **Metano**

Reducción: se rompe un enlace C-Cl y se forma un enlace C-H

Como otros ejemplos, la reacción de un alqueno con Br_2 para formar un 1,2-dibromuro es una oxidación porque se forman dos enlaces C—Br, pero la reacción de un alqueno con HBr para dar un bromuro de alquilo no es una oxidación ni una reducción porque se forma un enlace C—H y un enlace C—Br.

$H_2C{=}CH_2$ + Br_2 ⟶ $BrCH_2{-}CH_2Br$

Etileno **1,2-Dibromoetano**

Oxidación: se forman dos nuevos enlaces entre el carbono y un elemento más electronegativo

$H_2C{=}CH_2$ + HBr ⟶ $HCH_2{-}CH_2Br$

Etileno **Bromoetano**

Ni oxidación ni reducción: se forma un nuevo enlace C–H y un nuevo enlace C–Br

En la **figura 10.6** se muestra una lista de compuestos por nivel de oxidación creciente. Los alcanos están en el nivel de oxidación más bajo porque tienen el máximo número posible de enlaces C—H por carbono, y el CO_2 está en el nivel más alto porque tiene el máximo número posible de enlaces C—O por carbono. Cualquier reacción que convierte un compuesto de un nivel más bajo en un nivel más alto es una oxidación, cualquier reacción que convierte un compuesto de un nivel más alto en un nivel más bajo es una reducción, y cualquier reacción que no cambie el nivel no es una oxidación ni una reducción.

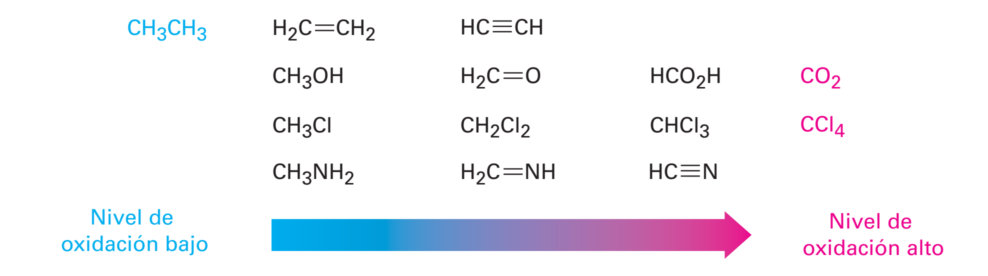


Figura 10.6 Niveles de oxidación de algunos tipos de compuestos comunes.

El ejemplo resuelto 10.2 muestra cómo comparar los niveles de oxidación de diferentes compuestos con el mismo número de átomos de carbono.

Comparación de niveles de oxidación

Ejemplo resuelto 10.2

Clasifique los siguientes compuestos en orden creciente del nivel de oxidación:

$CH_3CH{=}CH_2$ $\quad$ $CH_3CH(OH)CH_3$ $\quad$ $CH_3C(=O)CH_3$ $\quad$ $CH_3CH_2CH_3$

Estrategia

Los compuestos que tienen el mismo número de átomos de carbono pueden compararse al sumar el número de enlaces C—O, C—N y C—X en cada uno y restando el número de enlaces C–H. A mayor valor obtenido, mayor el nivel de oxidación.

Solución

El primer compuesto (propeno) tiene seis enlaces C—H, dando un nivel de oxidación de −6; el segundo (2-propanol) tiene un enlace C—O y siete enlaces C—H, dando un nivel de oxidación de −6; el tercero (acetona) tiene dos enlaces C—O y seis enlaces C—H, dando un nivel de oxidación de −4, y el cuarto (propano) tiene ocho enlaces C—H, dando un nivel de oxidación de −8; por lo tanto, el orden creciente del nivel de oxidación es:

$$CH_3CH_2CH_3 < CH_3CH{=}CH_2 = CH_3CH(OH)CH_3 < CH_3C(=O)CH_3$$

Problema 10.12

Clasifique cada una de las siguientes series de compuestos en orden creciente del nivel de oxidación:

(a) Ciclohexano, benceno, ciclohexanona (O), 1-clorociclohexeno (Cl)

(b) CH_3CN $CH_3CH_2NH_2$ $H_2NCH_2CH_2NH_2$

Problema 10.13

Diga si cada una de las siguientes reacciones es una oxidación, una reducción o ninguna de ellas.

(a) $CH_3CH_2CH(=O) \xrightarrow[H_2O]{NaBH_4} CH_3CH_2CH_2OH$

(b) Ciclohexeno $\xrightarrow[2.\ NaOH,\ H_2O_2]{1.\ BH_3}$ ciclohexanol (OH)

Los corales marinos segregan compuestos organohalogenados que actúan como un impedimento alimenticio para los peces.

UNA MIRADA MÁS PROFUNDA

Organohalogenuros que se encuentran en la naturaleza

Hasta 1970 sólo se conocían alrededor de 30 compuestos organohalogenuros que se encontraban en la naturaleza. Simplemente se supuso que el cloroformo, los fenoles halogenados, los compuestos aromáticos clorados llamados PCB, y otras sustancias semejantes que se encuentran en el medio ambiente eran contaminantes industriales. Ahora, sólo un tercio de siglo después, la situación es totalmente diferente. Se han encontrado más de 5000 compuestos organohalogenuros en estado natural y seguramente existen decenas de miles más. Se encuentran en plantas, bacterias y animales una extraordinaria variedad de compuestos organohalogenuros, desde un compuesto simple como el clorometano hasta uno extremadamente complejo como la vancomicina. Varios tienen una actividad fisiológica valiosa; por ejemplo, el halomon, un alqueno pentahalogenado, se ha aislado a partir de la alga roja *Portieria*

(continúa)

(continuación)

hornemannii y se encontró que posee actividad contra el cáncer frente a diversas líneas de células tumorales humanas.

Halomon

Algunos de los compuestos organohalogenuros que se encuentran en la naturaleza se producen en grandes cantidades; por ejemplo, los incendios forestales, los volcanes y las algas marinas liberan hasta 5 *millones de toneladas* de CH_3Cl al año, mientras que las emisiones industriales anuales producen un total de alrededor de 26,000 toneladas. Se piensa que las termitas liberan casi 10^8 kg de cloroformo al año. Un examen detallado del gusano de la bellota de Okinawa *Ptychodera flava* encontró que los 64 millones de gusanos que viven en 1 km^2 del área de estudio secretan casi 8000 libras al año de bromofenoles y de bromoindoles, compuestos de los que se pensaba antes que eran contaminantes no naturales.

¿Por qué los organismos producen compuestos organohalogenuros, varios de los cuales son sin duda tóxicos? La respuesta parece ser que varios organismos utilizan a los compuestos organohalogenuros como un mecanismo de autodefensa, ya sea como una medida disuasiva para la alimentación, como irritantes para depredadores o como plaguicidas naturales. Por ejemplo, las esponjas marinas, los corales y la liebre de mar liberan compuestos organohalogenuros con mal sabor que impiden que sean devorados por los peces, estrellas de mar y otros depredadores. Aun los humanos producen compuestos organohalogenuros como parte de su mecanismo de defensa contra las infecciones. El sistema inmunológico humano contiene una enzima peroxidasa capaz de realizar reacciones de halogenación en hongos y bacterias, por lo que mata al patógeno. Y lo más notable de todo es que se ha encontrado que el cloro libre, Cl_2, está presente en los humanos.

Queda mucho por aprender ya que sólo se han examinado algunos cientos de más de 500,000 especies conocidas de organismos marinos, pero está claro que los compuestos organohalogenuros son parte integral del mundo que nos rodea.

Resumen

Los **halogenuros de alquilo** no se encuentran a menudo en los organismos terrestres, pero el tipo de reacciones que experimentan son algunos de los tipos de reacciones más importantes y bien estudiadas en la química orgánica. En este capítulo hemos visto la nomenclatura y cómo preparar halogenuros de alquilo, y pronto haremos un estudio detallado de su sustitución y las reacciones de eliminación.

Los halogenuros de alquilo sencillos pueden prepararse mediante halogenación por radicales de alcanos, pero por lo general se obtienen mezclas de productos. El orden de reactividad de los alcanos hacia la halogenación es idéntica al orden de estabilidad de los radicales: $R_3C\cdot > R_2CH\cdot > RCH_2\cdot$. Los halogenuros de alquilo también pueden prepararse a partir de alquenos por la reacción con *N*-bromosuccinimida (NBS) para dar el producto de bromación **alílica**. La bromación con NBS de un alqueno sucede a través de un radical alílico intermediario, el cual se estabiliza por resonancia.

Los alcoholes reaccionan con HX para formar halogenuros de alquilo, pero la reacción funciona únicamente para alcoholes terciarios, R_3COH. Los halogenuros

Términos clave

alílico, 350
carbanión, 356
deslocalizado, 352
halogenuro de alquilo, 344
organohalogenuro, 344
reactivo de Gilman (LiR_2Cu), 357
reactivo de Grignard (RMgX), 355

de alquilo primarios y secundarios normalmente se preparan a partir de alcoholes utilizando $SOCl_2$, PBr_3 o HF en la piridina. Los halogenuros de alquilo reaccionan con magnesio en disolución de éter para formar halogenuros de organomagnesio, llamados **reactivos de Grignard (RMgX)**, los cuales son nucleofílicos y bases fuertes.

Los halogenuros de alquilo también reaccionan con litio metálico para formar reactivos de organolitio, RLi, los cuales en presencia de CuI, forman diorganocobres, o **reactivos de Gilman (LiR_2Cu)**. Los reactivos de Gilman reaccionan con organohalogenuros de alquilo para generar hidrocarburos acoplados como productos.

Resumen de reacciones

1. Preparación de halogenuros de alquilo
   (a) A partir de alquenos por bromación alílica (sección 10.3)

   C=C–C(H) —(NBS; $h\nu$, CCl_4)→ C=C–C(Br)

   (b) A partir de alcoholes (sección 10.5)
   (1) Reacción con HX

   C–OH —(HX; Éter)→ C–X

   Orden de reactividad: 3° > 2° > 1°

   (2) Reacción de alcoholes 1° y 2° con $SOCl_2$

   H–C–OH —($SOCl_2$; Piridina)→ H–C–Cl

   (3) Reacción de alcoholes 1° y 2° con PBr_3

   H–C–OH —(PBr_3; Éter)→ H–C–Br

   (4) Reacción de alcoholes 1° y 2° con piridina HF

   Ciclohexil–OH —(HF; Piridina)→ Ciclohexil–F

   [N] **Piridina**

2. Reacciones de halogenuros de alquilo
   (a) Formación de reactivos de Grignard (organomagnesio) (Sección 10.6)

$$R{-}X \xrightarrow[\text{Éter}]{\text{Mg}} R{-}Mg{-}X$$

(continúa)

(b) Formación de reactivos de Gilman (diorganocobre) (sección 10.7)

$$R{-}X \xrightarrow[\text{Pentano}]{\text{2 Li}} R{-}Li + LiX$$

$$2\ R{-}Li + CuI \xrightarrow{\text{En éter}} [R{-}Cu{-}R]^- \ Li^+ + LiI$$

(c) Acoplamiento organometálico (sección 10.7)

(1) Reacción diorganocobre

$$R_2CuLi + R'{-}X \xrightarrow{\text{En éter}} R{-}R' + RCu + LiX$$

(2) Reacción de Sazuki-Miyaura catalizada con paladio

$$C_6H_5{-}B(OH)_2 + I{-}C_6H_5 \xrightarrow[\text{CaCO}_3,\ \text{THF}]{Pd(PPh_3)_4} C_6H_5{-}C_6H_5$$

Ejercicios

Visualización de la química

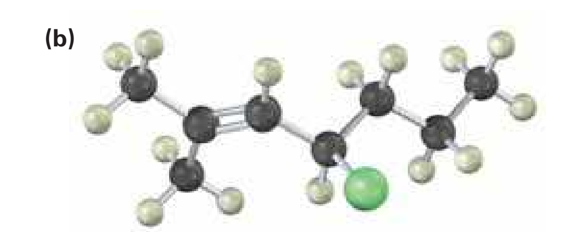
(Los problemas 10.1 a 10.13 aparecen dentro del capítulo.)

Versiones interactivas de estos problemas están disponibles en OWL para Química orgánica.

10.14 Dé un nombre IUPAC para cada uno de los siguientes halogenuros de alquilo (verde = Cl):

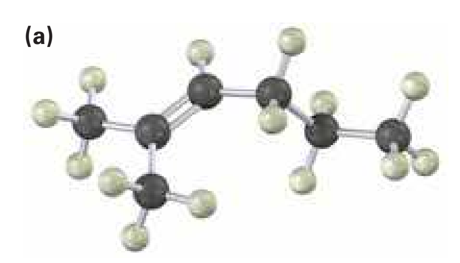
(a)

(b)



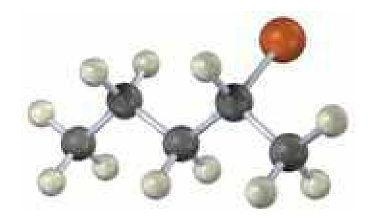
10.15 Muestre el (los) producto(s) de la reacción de los siguientes alquenos con NBS:

(a)



(b)

10.16 El siguiente bromuro de alquilo puede prepararse por la reacción del alcohol (*S*)-2-pentanol con PBr_3. Nombre el compuesto, asigne la estereoquímica (*R*) o (*S*) y diga si la reacción del alcohol ocurre con la retención de la misma estereoquímica o con un cambio en la estereoquímica (café rojizo = Br).



Problemas adicionales

Nomenclatura de halogenuros de alquilo

10.17 Nombre los siguientes halogenuros de alquilo:

(a) H_3C Br Br CH_3 (sustituyentes sobre la cadena)
$CH_3CHCHCHCH_2CHCH_3$

(b) I (sustituyente sobre la cadena)
$CH_3CH{=}CHCH_2CHCH_3$

(c) Br Cl CH_3 (sustituyentes sobre la cadena)
$CH_3CCH_2CHCHCH_3$
CH_3 (sustituyente bajo la cadena)

(d) CH_2Br (sustituyente sobre la cadena)
$CH_3CH_2CHCH_2CH_2CH_3$

(e) $ClCH_2CH_2CH_2C{\equiv}CCH_2Br$

10.18 Dibuje las estructuras correspondientes a los siguientes nombres IUPAC:
(a) 2,3-Dicloro-4-metilhexano
(b) 4-Bromo-4-etil-2-metilhexano
(c) 3-Yodo-2,2,4,4-tetrametilpentano
(d) *cis*-1-Bromo-2-etilciclopentano

10.19 Dibuje y nombre los productos de monocloración que se podrían obtener por la cloración por radicales del 2-metilbutano. ¿Cuáles de los productos son quirales? ¿Son algunos de los productos ópticamente activos?

Síntesis de los halogenuros de alquilo

10.20 ¿Cómo prepararía los siguientes compuestos, comenzando con ciclopenteno y cualesquiera otros reactivos necesarios?
(a) Clorociclopentano
(b) Metilciclopentano
(c) 3-Bromociclopenteno
(d) Ciclopentanol
(e) Ciclopentilciclopentano
(f) 1,3-Ciclopentadieno

10.21 Prediga el (los) producto(s) de las siguientes reacciones:

(a) H_3C OH (ciclohexano) $\xrightarrow[\text{Éter}]{\text{HBr}}$?

(b) $CH_3CH_2CH_2CH_2OH \xrightarrow{SOCl_2}$?

(c) $\xrightarrow[h\nu,\ CCl_4]{\text{NBS}}$?

(d) OH $\xrightarrow[\text{Éter}]{PBr_3}$?

(e) $CH_3CH_2CHBrCH_3 \xrightarrow[\text{Éter}]{\text{Mg}}$ A? $\xrightarrow{H_2O}$ B?

(f) $CH_3CH_2CH_2CH_2Br \xrightarrow[\text{Pentano}]{\text{Li}}$ A? $\xrightarrow{\text{CuI}}$ B?

(g) $CH_3CH_2CH_2CH_2Br$ + $(CH_3)_2CuLi \xrightarrow{\text{Éter}}$?

10.22 Un químico requiere una gran cantidad de 1-bromo-2-penteno como materia prima para una síntesis y decide llevar a cabo una reacción de bromación alílica con NBS. ¿Qué es lo incorrecto en el siguiente plan de síntesis? ¿Qué productos secundarios se formarían además del producto deseado?

$$CH_3CH_2CH{=}CHCH_3 \xrightarrow[h\nu,\ CCl_4]{\text{NBS}} CH_3CH_2CH{=}CHCH_2Br$$

10.23 ¿Qué producto(s) esperaría de la reacción del 1-metilciclohexeno con NBS? ¿Utilizaría esta reacción como parte de una síntesis?

$CH_3 \xrightarrow[h\nu,\ CCl_4]{\text{NBS}}$?

10.24 ¿Qué producto(s) esperaría de la reacción del 1,4-hexadieno con NBS?¿Cuál es la estructura del radical intermediario más estable?

10.25 ¿Qué producto esperaría de la reacción del 1-fenil-2-buteno con NBS? Explique.

1-Fenil-2-buteno

Oxidación y reducción

10.26 Clasifique los compuestos en cada una de las siguientes series en orden creciente del nivel de oxidación.

(a) $CH_3CH{=}CHCH_3$ $CH_3CH_2CH{=}CH_2$ $CH_3CH_2CH_2CH({=}O)$ $CH_3CH_2CH_2C({=}O)OH$

(b) $CH_3CH_2CH_2NH_2$ $CH_3CH_2CH_2Br$ $CH_3C({=}O)CH_2Cl$ $BrCH_2CH_2CH_2Cl$

10.27 ¿Cuáles de los siguientes compuestos tienen el mismo nivel de oxidación y cuáles tienen niveles diferentes?

OH O O O

1 **2** **3** **4** **5**

10.28 Diga si cada una de las siguientes reacciones es una oxidación, una reducción o ninguna de ellas:

(a) $CH_3CH_2OH \xrightarrow{CrO_3} CH_3CH({=}O)$

(b) $H_2C{=}CHC({=}O)CH_3 + NH_3 \longrightarrow H_2NCH_2CH_2C({=}O)CH_3$

(c) $CH_3CH_2CH(Br)CH_3 \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ Mg} CH_3CH_2CH_2CH_3$

Problemas generales

10.29 Los alquilbencenos como el tolueno (metilbenceno) reaccionan con NBS para dar productos en los cuales ha ocurrido la sustitución de bromo en la posición adyacente al anillo aromático (la posición *bencílica*). Explique, basándose en las energías de disociación de enlace en la tabla 6.3 de la página 204.

$C_6H_5CH_3 \xrightarrow[h\nu,\ CCl_4]{NBS} C_6H_5CH_2Br$

10.30 Dibuje estructuras resonantes para el radical bencilo, $C_6H_5CH_2\cdot$, el intermediario producido en la reacción de bromación con NBS del tolueno (problema 10.29).

10.31 Dibuje las estructuras resonantes para las siguientes especies:

(a) $CH_3CH{=}CHCH{=}CHCH{=}CH\overset{+}{C}H_2$ **(b)** (anión ciclopentadienilo, :⁻) **(c)** $CH_3C{\equiv}\overset{+}{N}{-}\ddot{\underset{..}{O}}{:}^{-}$

10.32 El (*S*)-3-metilhexano reacciona por una bromación por radicales para producir 3-bromo-3-metilhexano ópticamente inactivo como producto principal. ¿Es quiral el producto? ¿Qué conclusiones puede deducir acerca del radical intermediario?

10.33 Suponga que ha realizado una reacción de cloración por radicales sobre el (*R*)-2-cloropentano y que ha aislado (en bajo rendimiento) el 2,4-dicloropentano. ¿Cuántos estereoisómeros del producto se forman y en qué relación? ¿Son algunos de los isómeros ópticamente activos? (Véase el problema 10.32.)

10.34 ¿Cómo llevaría a cabo las siguientes síntesis?

Ciclohexeno $\xrightarrow{?}$
Ciclohexanol $\xrightarrow{?}$
Ciclohexano $\xrightarrow{?}$

10.35 No es probable que ocurran como están escritas las síntesis aquí mostradas. ¿Qué es lo incorrecto en cada una?

(a) $CH_3CH_2CH_2F \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ Mg} CH_3CH_2CH_3$

(b) CH_2, CH_3 $\xrightarrow[h\nu,\ CCl_4]{NBS}$ Br, CH_2, CH_3

(c) F $\xrightarrow[\text{Éter}]{(CH_3)_2CuLi}$ CH_3

10.36 ¿Por qué supone que no es posible preparar un reactivo de Grignard a partir de un alcohol bromado como el 4-bromo-1-pentanol? Dé otro ejemplo de una molécula con la que no es probable preparar un reactivo de Grignard.

$CH_3CH(Br)CH_2CH_2CH_2OH \xrightarrow{Mg}$ (✗) $CH_3CH(MgBr)CH_2CH_2CH_2OH$

10.37 La adición de HBr a un enlace doble con un sustituyente éter (−OR) ocurre regioespecíficamente para dar un producto en el cual el −Br y el −OR están unidos al mismo carbono. Dibuje los dos carbocationes intermediarios posibles en esta reacción de adición electrofílica y explique utilizando la resonancia por qué se forma el producto observado.

OCH_3 $\xrightarrow{HBr}$ OCH_3, Br

10.38 Los halogenuros de alquilo pueden reducirse a alcanos por una reacción por radicales con hidruro de tributilestaño $(C_4H_9)_3SnH$, en presencia de luz (*hν*). Proponga un mecanismo en cadena con radicales, por medio del cual pueda ocurrir la reacción. El paso de iniciación es la ruptura homolítica del enlace Sn−H inducida por luz para producir un radical tributilestaño.

$$R{-}X + (C_4H_9)_3SnH \xrightarrow{h\nu} R{-}H + (C_4H_9)_3SnX$$

10.39 Identifique los reactivos **a–c** en el siguiente esquema.

CH3 **a** → OH CH3 **b** → Br CH3 **c** → CH3 CH3

10.40 Los halogenuros de alquilo terciarios, R_3CX, experimentan disociación espontánea para producir un carbocatión, R_3C^+, más un ion halogenuro. ¿Cuál cree que reaccione más rápido, $(CH_3)_3CBr$ o $H_2C{=}CHC(CH_3)_2Br$? Explique.

10.41 Ante el hecho de que los halogenuros de alquilo terciarios experimentan disociación espontánea para producir un carbocatión más un ion halogenuro (problema 10.40), proponga un mecanismo para la siguiente reacción:

$$H_3C-C(CH_3)_2-Br \xrightarrow[50\ °C]{H_2O} H_3C-C(CH_3)_2-OH \quad + \quad HBr$$

10.42 Los ácidos carboxílicos (RCO_2H; p$K_a \approx 5$) son aproximadamente 10^{11} veces más ácidos que los alcoholes (ROH; p$K_a \approx 16$). En otras palabras, un ion carboxilato (RCO_2^-) es más estable que un ion alcóxido (RO^-). Explique, utilizando la resonancia.

10.43 ¿Cómo se utiliza una reacción Suzuki-Miyaura de acoplamiento para preparar el siguiente compuesto biarilo? Muestre los dos precursores potenciales de la reacción.

OCH_3
CH_3O
CO_2CH_3

11

La competencia se produce en la naturaleza. En química, la competencia a menudo se produce entre vías de reacción alternativa, como por ejemplo en las reacciones de sustitución y eliminación de halogenuros de alquilo. © Cheryl Ann Quigley / Shutterstock

Reacciones de halogenuros de alquilo: sustituciones nucleofílicas y eliminaciones

En el capítulo anterior vimos que el enlace carbono-halógeno en un halogenuro de alquilo es polar y que el átomo de carbono es pobre en electrones; por tanto, los halogenuros de alquilo son electrófilos y la mayor parte de su química involucra reacciones polares con nucleófilos y bases. Los halogenuros de alquilo hacen una de dos cosas cuando reaccionan con un nucleófilo/base, como el ion hidróxido: experimentan *sustitución* del grupo X por el nucleófilo, o bien experimentan una *eliminación* del HX para formar un alqueno.

Sustitución

H–C–C–Br + OH^- ⟶ H–C–C–OH + Br^-

Eliminación

H–C–C–Br + OH^- ⟶ C=C + H_2O + Br^-

¿Por qué este capítulo? La sustitución nucleofílica y la eliminación inducida por una base son dos de los tipos de reacciones más versátiles y ocurren con más frecuencia en la química orgánica, tanto en el laboratorio como en las rutas biológicas. En este capítulo las trataremos con mayor detalle para ver cómo ocurren, cuáles son sus características y cómo pueden utilizarse. Comenzaremos con las reacciones de sustitución.

11.1 El descubrimiento de las reacciones de sustitución nucleofílica

El descubrimiento de la reacción de sustitución nucleófila de halogenuros de alquilo se debe al trabajo llevado a cabo en 1896 por el químico alemán Paul Walden. Él encontró

OWL Ingrese a OWL para Química orgánica en **www.cengage.com/owl** para ver tutoriales y simulaciones, desarrollar habilidades para resolver problemas y una completa asignación de tareas en línea por parte de su profesor.

que los ácidos (+)- y (−)-málicos enantioméricamente puros, pueden interconvertirse a través de una serie de reacciones de sustitución sencillas. Cuando Walden trató el ácido (−)-málico con PCl_5, aisló ácido (+)-clorosuccínico, el cual, al tratarlo con Ag_2O húmedo, dio ácido (+)-málico. De manera similar, la reacción del ácido (+)-málico con PCl_5 dio ácido (−)-clorosuccínico, el cual se convirtió en ácido (−)-málico cuando se trató con Ag_2O húmedo. En la **figura 11.1** se muestra el ciclo completo de las reacciones reportadas por Walden.

$HOOCCH_2CH(OH)COOH$ — **(−)-Ácido málico** $[\alpha]_D = -2.3$ → (PCl_5, Éter) → $HOOCCH_2CH(Cl)COOH$ — **(+)-Ácido clorosuccínico**

(+)-Ácido clorosuccínico → (Ag_2O, H_2O) → $HOOCCH_2CH(OH)COOH$ — **(+)-Ácido málico** $[\alpha]_D = +2.3$

(+)-Ácido málico → (PCl_5, Éter) → $HOOCCH_2CH(Cl)COOH$ — **(−)-Ácido clorosuccínico**

(−)-Ácido clorosuccínico → (Ag_2O, H_2O) → **(−)-Ácido málico**

Figura 11.1 Ciclo de Walden de las reacciones que interconvierten ácidos málicos (+)- y (−)-.

En ese tiempo los resultados fueron asombrosos. El eminente químico Emil Fischer llamó al descubrimiento de Walden como "la observación más notable hecha en el campo de la actividad óptica desde las observaciones fundamentales de Pasteur". Dado que se convirtió el ácido (−)-málico en ácido (+)-málico, *algunas reacciones en el ciclo deben haber ocurrido con un cambio, o inversión, de la configuración en el centro quiral*. ¿Pero cuáles y cómo? (Recuerde de la **sección 5.5** que la dirección de la rotación de la luz y la configuración de un centro quiral no están directamente relacionadas. Usted no puede decir al observar el signo de la rotación si ha ocurrido un cambio en la configuración durante la reacción.)

Hoy en día, nos referimos a las transformaciones que se llevan a cabo en el ciclo de Walden como **reacciones de sustitución nucleofílica**, porque cada etapa involucra la sustitución de un nucleófilo (el ion cloruro, Cl^-, o el ion hidróxido, HO^-) por el otro. Las reacciones de sustitución nucleofílica son uno de los tipos de reacciones más comunes y versátiles en la química orgánica.

$$R{-}X \;+\; Nu{:}^- \;\longrightarrow\; R{-}Nu \;+\; X{:}^-$$

Después del trabajo de Walden se realizó otra serie de investigaciones durante las décadas de 1920 y 1930, para clarificar el mecanismo de las reacciones de sustitución nucleofílica y encontrar cómo ocurren las inversiones de configuración. Entre las primeras series estudiadas estaba una que interconvirtió los dos enantiómeros del 1-fenil-2-propanol **(figura 11.2)**. Aunque esta serie de reacciones en particular involucra la sustitución nucleofílica de un *p*-toluensulfonato de alquilo (llamado *tosilato*) en lugar de un halogenuro de alquilo, está involucrado exactamente el mismo tipo de reacción que el estudiado por Walden. Para todos los fines prácticos, el grupo tosilato completo actúa como si fuera simplemente un sustituyente de halógeno. (De hecho,

cuando vea un sustituyente tosilato en una molécula, haga una sustitución mental y dígase a sí mismo que está tratando con un halogenuro de alquilo.)

Figura 11.2 Un ciclo de interconversión de Walden de los enantiómeros (+) y (−) del 1-fenil-2-propanol. Los centros quirales están marcados con asteriscos y los enlaces que se rompen en cada reacción están indicados por líneas onduladas rojas. La inversión de la quiralidad se da en el paso 2, donde el ion acetato sustituye al ion tosilato.

H_3C — = TosO—

***p*-Toluenosulfonato (Tosilato)**

TosCl, Piridina (1)

(+)-1-1-Fenil-2-propanol
$[\alpha]_D$ = +33.0

+ HCl

$[\alpha]_D$ = +31.1

(2) CH_3CO^-

+ $^-$OTos

$[\alpha]_D$ = −7.06

(3) H_2O, ^-OH

+ CH_3CO^-

(−)-1-Fenil-2-propanol
$[\alpha]_D$ = −33.2

TosCl, Piridina

HCl +

$[\alpha]_D$ = −31.0

CH_3CO^-

$^-$OTos +

$[\alpha]_D$ = +7.0

H_2O, ^-OH

En la secuencia de reacción de tres etapas mostrada en la figura 11.2, el (+)-fenil-2-propanol se interconvierte con su enantiómero (−), por lo que al menos una de las tres etapas debe involucrar una inversión de configuración en el centro quiral. La primera etapa; es decir, la formación de un toluensulfonato, ocurre por la ruptura del enlace O−H del alcohol en lugar del enlace C−O en el carbono quiral, por lo que no se modifica la configuración alrededor del carbono. De manera similar, en la tercera etapa, la ruptura del ion hidróxido del acetato, ocurre sin la ruptura del enlace C−O en el centro quiral. *Por lo tanto, la inversión de la configuración estereoquímica debe ocurrir en la segunda etapa, la sustitución nucleofílica del ion tosilato por el ion acetato.*

H O—Tos —(CH_3CO^-; Inversión de la configuración)→ O H, H_3C—C=O + $^-$OTos

A partir de ésta y de casi una docena de otras series de reacciones similares, los investigadores concluyeron que la reacción de sustitución nucleofílica de un halogenuro de alquilo primario o secundario o de un tosilato siempre procede con la inversión de la configuración. (Los halogenuros de alquilo terciarios y los tosilatos, como veremos en breve, dan resultados estereoquímicos distintos y reaccionan por un mecanismo diferente.)

Predicción de la estereoquímica de una reacción de sustitución nucleofílica

Ejemplo resuelto 11.1

¿Cuál producto esperaría obtener de una reacción de sustitución nucleofílica de (*R*)-1-bromo-1-feniletano con el ion cianuro, $^{-}C{\equiv}N$, como nucleófilo? Muestre la estereoquímica del reactivo y del producto, suponga que ocurre la inversión de la configuración.

Br

$Na^{+}\ ^{-}C{\equiv}N$

?

Estrategia

Dibuje el enantiómero *R* del reactivo y cambie la configuración del centro quiral mientras reemplaza al ^{-}Br con un ^{-}CN.

Solución

H Br

$^{-}C{\equiv}N$

$N{\equiv}C$ H

(*R*)-1-Bromo-1-feniletano **(*S*)-2-Fenilpropanonitrilo**

Problema 11.1

¿Qué producto esperaría obtener de una reacción de sustitución nucleofílica del (*S*)-2-bromohexano con el ion acetato, $CH_3CO_2^{-}$? Suponga que ocurre la inversión de la configuración y muestre la estereoquímica tanto del reactivo como del producto.

11.2 La reacción S_N2

En toda reacción química existe una relación directa entre la velocidad a la cual ocurre la reacción y las concentraciones de los reactivos. Cuando medimos esta relación, medimos la **cinética** de la reacción de una sustitución nucleofílica sencilla: la reacción de CH_3Br con OH^{-} para producir CH_3OH más Br^{-}.

$$HO:^{-} + CH_3{-}Br: \longrightarrow HO{-}CH_3 + :Br:^{-}$$

A una temperatura y a una concentración de los reactivos y disolventes dadas, la sustitución ocurre con cierta rapidez. Si duplicamos la concentración del OH^{-}, se duplica la frecuencia del encuentro entre los reactivos de la reacción y encontramos que también se duplica la velocidad de la reacción. De manera similar, si duplicamos

la concentración del CH_3Br, de nuevo se duplica la velocidad de la reacción. A tal reacción en la cual la velocidad es linealmente dependiente a las concentraciones de las dos especies, se llama **reacción de segundo orden**. Matemáticamente, podemos expresar esta dependencia de segundo orden de la reacción de sustitución nucleofílica al establecer la *ecuación de la velocidad*. A medida que cambia [RX] o [$^-$OH], la velocidad de la reacción cambia proporcionalmente.

$$\text{Velocidad de la reacción} = \text{Velocidad de desaparición del reactivo}$$

$$= k \times [\text{RX}] \times [^-\text{OH}]$$

donde [RX] = concentración en molaridad de CH_3Br
[−OH] = concentración en molaridad de −OH
k = un valor constante (la constante de velocidad)

En 1937, E. D. Hughes y Christopher Ingold sugirieron un mecanismo que explica la inversión de la configuración y la cinética de segundo orden observadas en las reacciones de sustitución nucleofílica, el cual formularon con el nombre de **reacción S_N2**, abreviatura de *sustitución, nucleofílica, bimolecular.* (*Bimolecular* significa que dos moléculas, nucleófilo y halogenuro de alquilo, toman parte en el paso donde se mide la cinética.)

La característica esencial del mecanismo S_N2 es que se lleva a cabo en un solo paso sin intermediarios cuando el nucleófilo entrante reacciona con el halogenuro de alquilo o el tosilato (el sustrato) de una dirección opuesta al grupo que se desplaza (el *grupo saliente*). A medida que el nucleófilo entra en un lado del sustrato y se une al carbono, el halogenuro o el tosilato se separa por el otro lado, por lo que se invierte la configuración estereoquímica. En la **figura 11.3** se muestra el proceso para la reacción del (*S*)-2-bromobutano con OH^- para dar (*R*)-2-butanol.

Figura 11.3 | MECANISMO

El mecanismo de la reacción S_N2. La reacción sucede en un sola etapa cuando el nucleófilo entrante se aproxima desde una dirección a 180° con respecto al ion halogenuro saliente, por lo que se invierte la estereoquímica del carbono.

1 El nucleófilo –OH utiliza su par de electrones no enlazado para atacar el carbono del halogenuro de alquilo a 180° con respecto al halógeno saliente. Esto da lugar a un estado de transición con una formación parcial del enlace C–OH y con una ruptura parcial del enlace C–Br.

2 Se invierte la estereoquímica en el carbono a medida que se forma por completo el enlace C–OH y que el ion bromuro se separa con el par de electrones del primer enlace C–Br.

Como se muestra en la figura 11.3, la reacción S_N2 ocurre cuando un par de electrones en el nucleófilo Nu:⁻ separa al grupo X:⁻, el cual toma el par de electrones del primer enlace C—X. Esto ocurre a través de un estado de transición en el cual se forma parcialmente el nuevo enlace Nu—C al mismo tiempo que el enlace C—X anterior se rompe parcialmente y en el cual la carga negativa es compartida por el nucleófilo entrante y por el ion halogenuro saliente. El estado de transición para esta inversión tiene en un arreglo plano a los tres enlaces restantes del carbono **(figura 11.4)**.

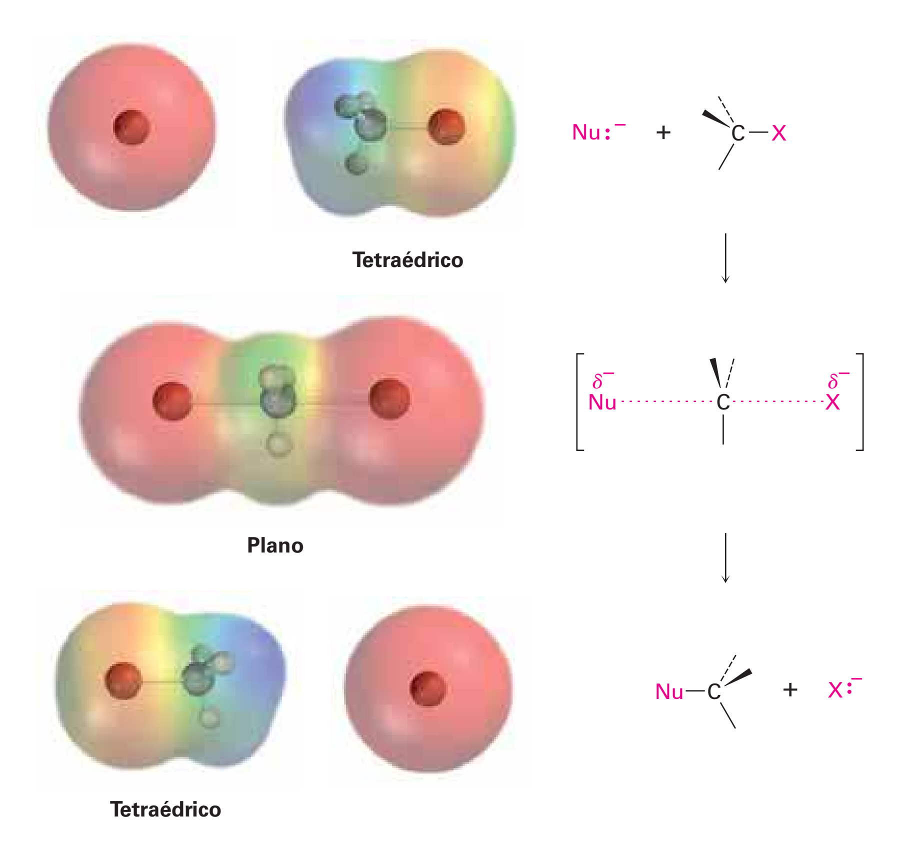


Figura 11.4 El estado de transición de una reacción S_N2 tiene un arreglo plano del átomo de carbono y los tres grupos restantes; los mapas de potencial electrostático muestran que la **carga negativa** se deslocaliza en el estado de transición.

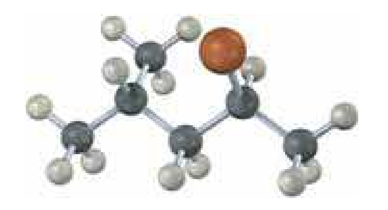
El mecanismo propuesto por Hughes e Ingold es completamente consistente con los resultados experimentales y explica la información estereoquímica y cinética; por tanto, el requerimiento para la aproximación por atrás del nucleófilo entrante desde una dirección de 180° con respecto al grupo saliente X ocasiona que se invierta la estereoquímica del sustrato, de manera similar a cuando se voltea hacia arriba un paraguas a causa del viento. El mecanismo Hughes-Ingold también explica por qué se encuentra una cinética de segundo orden: la reacción S_N2 ocurre en un solo paso que involucra al halogenuro de alquilo y al nucleófilo. Se involucran dos moléculas en el paso en el que se mide la velocidad.

Problema 11.2

¿Qué producto esperaría obtener de la reacción S_N2 del OH^- con (*R*)-2-bromobutano? Muestre la estereoquímica tanto del reactivo como del producto.

Problema 11.3

Asigne la configuración de la siguiente sustancia y dibuje la estructura del producto que resultaría de la reacción de sustitución nucleófila con HS^- (café rojizo = Br):



11.3 Características de la reacción S_N2

IDEAS *clave*

Pruebe sus conocimientos de las Ideas clave, respondiendo los ejercicios al final del capítulo marcados con ▲.

Ahora que ya tenemos una buena idea de cómo ocurren las reacciones S_N2 necesitamos ver cómo pueden utilizarse y qué variables las afectan. Algunas reacciones S_N2 son rápidas y algunas son lentas; algunas suceden con un alto rendimiento y otras no. Comprender los factores involucrados puede ser de mucha utilidad. Empecemos por recordar algunos aspectos acerca de la velocidad de una reacción en general.

La velocidad de una reacción química está determinada por la energía de activación $\Delta G^‡$, la diferencia de energía entre el estado fundamental del reactivo y el estado de transición. Un cambio en las condiciones de la reacción puede afectar a la $\Delta G^‡$ al cambiar el nivel de energía del reactivo o al cambiar el nivel de energía del estado de transición. Al disminuir la energía del reactivo o al aumentar la energía del estado de transición se incrementa $\Delta G^‡$ y disminuye la velocidad de la reacción; al aumentar la energía del reactivo o al disminuir la energía del estado de transición disminuye $\Delta G^‡$ y aumenta la velocidad de la reacción **(figura 11.5)**. Veremos ejemplos de todos los efectos a medida que veamos las variables de la reacción S_N2.

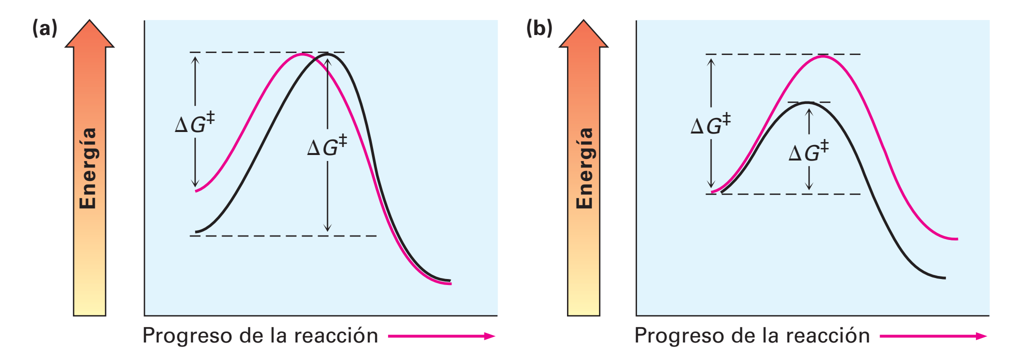


Figura 11.5 Los efectos de los cambios en los niveles de energía del reactivo y del estado de transición sobre la velocidad de la reacción. (**a**) Un nivel más alto de energía del reactivo (curva roja) corresponde a una reacción más rápida (menor $\Delta G^‡$). (**b**) Un nivel más alto de energía del estado de transición (curva roja) corresponde a una reacción más lenta (mayor $\Delta G^‡$).

El sustrato: efectos estéricos en la reacción S_N2

La primera variable de la reacción S_N2 que veremos es la estructura del sustrato. Debido a que el estado de transición S_N2 involucra la formación de enlaces parciales entre el nucleófilo entrante y el átomo de carbono del halogenuro de alquilo, parece razonable que un sustrato impedido y voluminoso debe impedir una aproximación fácil del nucleófilo, lo que hace difícil la formación del enlace. En otras palabras, el estado

de transición para la reacción de un halogenuro de alquilo estéricamente impedido, cuyo átomo de carbono está "protegido" de la aproximación del nucleófilo entrante, es mayor en energía y se forma con mayor lentitud que el estado de transición correspondiente para un halogenuro de alquilo menos impedido **(figura 11.6)**.

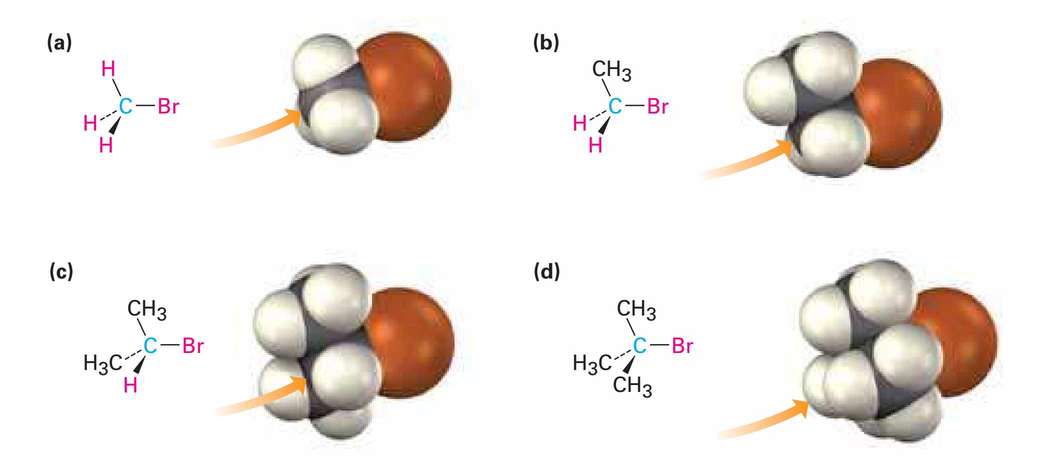
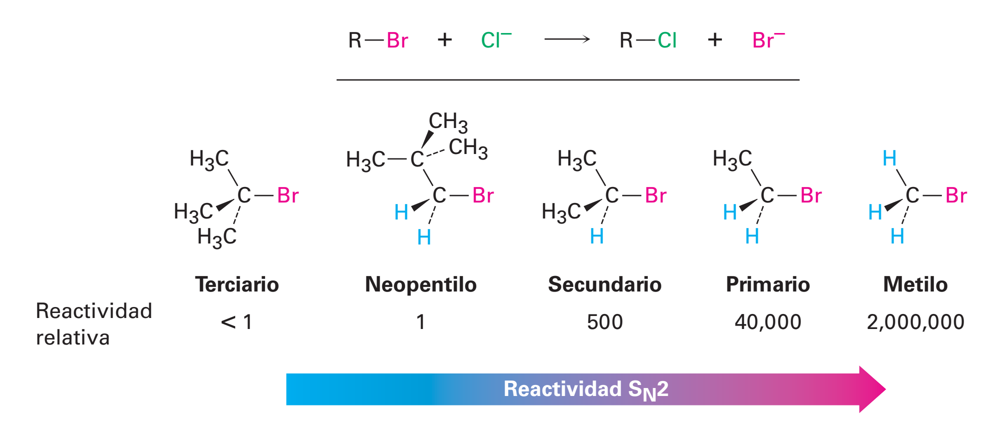


Figura 11.6 Impedimento estérico para la reacción S_N2. Como lo indican los modelos hechos por computadora, el átomo de carbono es más fácilmente accesible en (**a**) el bromometano, lo que resulta en una reacción S_N2 rápida. Los átomos de carbono están sucesivamente más impedidos en (**b**) el bromoetano (primario), en (**c**) el 2-bromopropano (secundario) y en (**d**) el 2-bromo-2-metilpropano (terciario), lo que da como resultado reacciones S_N2 más lentas.

Como se muestra en la figura 11.6, la dificultad para la aproximación nucleofílica aumenta a medida que se incrementa el tamaño de los tres sustituyentes unidos al átomo de carbono sustituido con halógeno. Los halogenuros de metilo son por mucho los sustratos más reactivos en las reacciones S_N2, seguidos por los halogenuros de alquilo primarios como el etilo y el propilo. La ramificación por grupos alquilo en el centro reactivo, como en los halogenuros de isopropilo (2°), disminuyen en gran medida la velocidad de la reacción, y una mayor ramificación, como en el ter-butil halogenuro (3°), efectivamente se detiene la reacción. Incluso una ramificación de carbono retirado del centro de reacción, como en los halogenuros 2,2-dimetilpropilo (*neopentilo*), disminuye enormemente el desplazamiento nucleofílico. Como resultado, las *reacciones* S_N2 únicamente ocurren en sitios relativamente no impedidos y por lo regular sólo son útiles con halogenuros de metilo, halogenuros primarios y algunos halogenuros secundarios sencillos. Lo siguiente es la reactividad relativa para algunos sustratos diferentes:



No se muestran en el orden anterior de reactividad los halogenuros vinílicos ($R_2C{=}CRX$) y los halogenuros de arilo porque no reaccionan ante el desplazamiento S_N2, y esta falta de reactividad se debe probablemente a factores estéricos: el nucleófilo

entrante tendría que acercarse en el plano del enlace doble carbono-carbono e introducirse a través de una parte de la molécula para realizar un desplazamiento desde atrás.

El nucleófilo

Otra variable que tiene un gran efecto en la reacción S_N2 es la naturaleza del nucleófilo; cualquier especie neutra o cargada negativamente, puede actuar como nucleófilo siempre y cuando tenga un par de electrones no enlazado; esto es, mientras sea una base de Lewis. Si el nucleófilo está cargado negativamente, el producto será neutro; si el nucleófilo es neutro, el producto estará cargado positivamente.

Puede prepararse una amplia gama de sustancias utilizando reacciones de sustitución nucleofílica. De hecho, ya hemos visto ejemplos en los capítulos anteriores. Por ejemplo, la reacción de un anión acetiluro con un halogenuro de alquilo que se analizó en la **sección 9.8** es una reacción S_N2 en la cual el nucleófilo acetiluro reemplaza al grupo halogenuro.

$$R-C\equiv C:^{-} + CH_3Br \xrightarrow[S_N2]{\text{Reacción}} R-C\equiv C-CH_3 + Br^{-}$$

Un anión acetiluro

En la tabla 11.1 se enlistan algunos nucleófilos de acuerdo con su orden de reactividad, muestra los productos de sus reacciones con bromometano e indica la velocidad relativa de las reacciones. Obviamente, existen grandes diferencias en la velocidad a la que reaccionan los distintos nucleófilos.

¿Cuáles son las razones que justifican las diferencias de reactividad observadas en la tabla 11.1? ¿Por qué algunos reactivos parecen ser mucho más “nucleofílicos” que otros? Las respuestas a estas preguntas no son directas, y parte del problema es que el término *nucleofilicidad* es impreciso. El término se toma generalmente como una medida de la afinidad de un nucleófilo para un átomo de carbono en la reacción S_N2, pero la reactividad de un nucleófilo dado puede cambiar de una reacción a la siguiente. La nucleofilicidad exacta de una especie en una reacción dada depende del sustrato, del disolvente y aun de las concentraciones del reactivo. No son siempre sencillas las

Tabla 11.1 Algunas reacciones S_N2 con bromometano

$$Nu:^- + CH_3Br \rightarrow CH_3Nu + Br^-$$

Nucleófilo		Producto		Velocidad relativa de reacción
Fórmula	**Nombre**	**Fórmula**	**Nombre**	
H_2O	Agua	$CH_3OH_2^+$	Ion metilhidrono	1
$CH_3CO_2^-$	Acetato	$CH_3CO_2CH_3$	Acetato de metilo	500
NH_3	Amoniaco	$CH_3NH_3^+$	Ion metilamonio	700
Cl^-	Cloruro	CH_3Cl	Clorometano	1,000
HO^-	Hidróxido	CH_3OH	Metanol	10,000
CH_3O^-	Metóxido	CH_3OCH_3	Éter dimetílico	25,000
I^-	Yoduro	CH_3I	Yodometano	100,000
^-CN	Cianuro	CH_3CN	Acetonitrilo	125,000
HS^-	Hidrosulfuro	CH_3SH	Metanotiol	125,000

explicaciones detalladas para las nucleofilicidades observadas, pero en los datos de la tabla 11.1 pueden detectarse algunas tendencias.

- **La nucleofilicidad es casi paralela a la basicidad** cuando se comparan los nucleófilos que tienen el mismo átomo reactivo. Por ejemplo, el OH^- es más básico y más nucleofílico que el ion acetato, $CH_3CO_2^-$, el cual es a su vez más básico y más nucleofílico que el H_2O. Dado que la "nucleofilicidad" se toma por lo regular como la afinidad de una base de Lewis por un átomo de carbono en la reacción S_N2 y la "basicidad" es la afinidad de una base por un protón, es fácil ver por qué puede existir una correlación entre los dos tipos de comportamiento.

- **Por lo regular la nucleofilicidad se incrementa al ir descendiendo en un grupo de la tabla periódica.** Por lo tanto, el HS^- es más nucleofílico que el HO^-, y el orden de reactividad de los halogenuros es $I^- > Br^- > Cl^-$. Al descender en la tabla periódica, los elementos tienen sus electrones de valencia en capas sucesivamente más grandes y a su vez éstos están de manera sucesiva más alejados de los núcleos, se mantienen con menos firmeza y en consecuencia son más reactivos. Sin embargo, el tema es complejo y el orden de nucleofilicidad puede cambiar dependiendo del disolvente.

- **Por lo general los nucleófilos cargados negativamente son más reactivos que los neutros**. Como resultado, las reacciones S_N2 se realizan con frecuencia en condiciones básicas en lugar de condiciones neutras o ácidas.

Problema 11.4

¿Qué producto esperaría de la reacción S_N2 del 1-bromobutano con cada uno de los siguientes compuestos?

(a) NaI **(b)** KOH **(c)** $H—C{\equiv}C—Li$ **(d)** NH_3

Problema 11.5

¿Cuál sustancia es más reactiva como nucleófilo en cada uno de los siguientes pares? Explique

(a) $(CH_3)_2N^-$ o $(CH_3)_2NH$ **(b)** $(CH_3)_3B$ o $(CH_3)_3N$ **(c)** H_2O o H_2S

El grupo saliente

Otra variable que puede afectar la reacción S_N2 es la naturaleza del grupo desplazado por el nucelófilo entrante. Debido a que en casi todas las reacciones S_N2 el grupo saliente es expulsado con una carga negativa, los mejores grupos salientes son aquellos que estabilizan la carga negativa en el estado de transición. A mayor grado de estabilización de la carga por el grupo saliente, más baja es la energía del estado de transición y más rápida es la reacción. Pero como vimos en la **sección 2.8**, aquellos grupos que estabilizan mejor una carga negativa son además las bases más débiles. Por lo tanto, las bases débiles como el Cl^-, el Br^- y el ion tosilato forman grupos salientes buenos, mientras que las bases fuertes como el OH^- y el NH_2^- forman grupos salientes pobres.

	OH^-, NH_2^-, OR^-	F^-	Cl^-	Br^-	I^-	$TosO^-$
Reactividad relativa	<<1	1	200	10,000	30,000	60,000

Reactividad del grupo saliente →

Es igualmente importante conocer cuáles grupos salientes son pobres como conocer cuáles son buenos, y la información previa indica claramente que F^-, HO^-, RO^- y H_2N^- no son desplazados por los nucleófilos. En otras palabras, los fluoruros de alquilo, los alcoholes, los éteres y las aminas no experimentan típicamente reacciones S_N2. Para realizar una reacción S_N2 con un alcohol, es necesario convertir el ^-OH en un mejor grupo saliente. De hecho, esto es exactamente lo que sucede cuando un alcohol primario o secundario se convierte en un cloruro de alquilo por la reacción con $SOCl_2$ o en un bromuro de alquilo por la reacción con PBr_3 **(sección 10.5)**.

$SOCl_2$, éter; Cl^-, S_N2; PBr_3, éter; Br^-, S_N2

Un alcohol 1° o 2° · **Un clorosulfito** · **Un cloruro de alquilo** · **Un dibromofosfito** · **Un bromuro de alquilo**

Alternativamente, un alcohol puede hacerse más reactivo hacia una sustitución nucleofílica al tratarlo con cloruro de *para*-toluensulfonilo para formar un tosilato. Como se observó en varias ocasiones previas, los tosilatos son aún más reactivos que los halogenuros en las sustituciones nucleofílicas. Se debe observar que la formación del tosilato no cambia la configuración del carbono que porta al oxígeno debido a que no se rompe el enlace C—O.

Éter, piridina

Un alcohol 1° o 2° · **Un tosilato**

La única excepción general a la regla de que los éteres no experimentan típicamente reacciones S_N2 ocurre con los epóxidos, los éteres cíclicos de tres miembros que vimos en la **sección 8.7**. Los epóxidos son mucho más reactivos que otros éteres debido a la tensión angular en el anillo de tres miembros. Como vimos en la **sección 8.7**, reaccionan con ácido acuoso para dar 1,2-dioles y también reaccionan rápidamente con muchos otros nucleófilos; por ejemplo, el óxido de propeno reacciona con HCl para dar 1-cloro-2-propanol a través de una reacción S_N2, ocurriendo el ataque por atrás en el átomo de carbono primario menos impedido. En la **sección 18.6** veremos el proceso con más detalle.

H—Cl

CH_3CHCH_2Cl (con OH en el C-2)

Óxido de propeno **1-Cloro-2-propanol**

Problema 11.6

Clasifique los siguientes compuestos de acuerdo con el orden de su reactividad esperado hacia la reacción S_N2:

CH_3Br, CH_3OTos, $(CH_3)_3CCl$, $(CH_3)_2CHCl$

El disolvente

La velocidad de las reacciones S_N2 es afectada fuertemente por el disolvente. Los disolventes próticos —aquellos que contienen un grupo −OH o uno −NH− son por lo general los peores para las reacciones S_N2, mientras que los disolventes polares apróticos, los cuales son polares pero no tienen un grupo −OH o uno −NH, son los mejores.

Los disolventes próticos, como el metanol y el etanol, hacen lentas las reacciones S_N2 por la **solvatación** del nucleófilo reactivo. Las moléculas del disolvente forman enlaces por puente de hidrógeno (o de hidrógeno) con el nucleófilo y forman una “jaula” alrededor de él, por lo que disminuyen su energía y su reactividad.

RO—H···X^-···H—OR (con OR—H arriba y abajo)

Un anión solvatado (nucleofilicidad reducida debida a la mejora en la estabilidad del estado fundamental)

Al contrario de los disolventes próticos, los cuales disminuyen la velocidad de las reacciones S_N2, al disminuir la energía del estado fundamental del nucleófilo, los disolventes polares apróticos incrementan la velocidad de las reacciones S_N2 al aumentar la energía del estado fundamental del nucleófilo. Son particularmente útiles el acetonitrilo (CH_3CN), la dimetilformamida [$(CH_3)_2NCHO$, abreviada como DMF], el

sulfóxido de dimetilo [$(CH_3)_2SO$, abreviado como DMSO], y la hexametilfosforamida {$[(CH_3)_2N]_3PO$, abreviada como HMPA}. Estos disolventes pueden disolver muchas sales debido a sus altas polaridades, pero tienden a solvatar cationes metálicos en lugar de aniones nucleofílicos. Como resultado, los aniones sin solvatar y expuestos tienen una mayor nucleofilicidad, y las reacciones S_N2 suceden a una velocidad correspondientemente más alta. Por ejemplo, se ha observado un incremento en la velocidad de 200,000 al cambiar de metanol a HMPA en la reacción del ion azida con el 1-bromobutano.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2{-}Br \; + \; N_3^- \longrightarrow CH_3CH_2CH_2CH_2{-}N_3 \; + \; Br^-$$

Disolvente	CH_3OH	H_2O	DMSO	DMF	CH_3CN	HMPA
Reactividad relativa	1	7	1300	2800	5000	200,000

Reactividad del disolvente →

Problema 11.7

Los disolventes orgánicos como benceno, éter y cloroformo ni son próticos ni son fuertemente polares. ¿Qué efectos esperaría que tengan estos disolventes en la reactividad de un nucleófilo en las reacciones S_N2?

Un resumen de las características de la reacción S_N2

Los efectos en las reacciones S_N2 de las cuatro variables —la estructura del sustrato, el nucleófilo, el grupo saliente y el disolvente— se resumen en los siguientes enunciados y en los diagramas de energía de la **figura 11.7**:

Sustrato El impedimento estérico aumenta la energía del estado de transición S_N2, aumenta $\Delta G^\ddagger$ y disminuye la velocidad de la reacción **(figura 11.7a)**. Como resultado, las reacciones S_N2 son mejores para el metilo y los sustratos primarios; los sustratos secundarios reaccionan lentamente y los terciarios no reaccionan a través de un mecanismo S_N2.

Nucleófilo Los nucleófilos básicos cargados negativamente son menos estables y tienen una mayor energía en el estado fundamental que los neutros, por lo que disminuye $\Delta G^\ddagger$ y se incrementa la velocidad de la reacción S_N2 **(figura 11.7b)**.

Grupo saliente Los grupos salientes buenos (aniones más estables) disminuyen la energía del estado de transición, disminuye $\Delta G^\ddagger$ e incrementan así la velocidad de la reacción S_N2 **(figura 11.7c)**.

Disolvente Los disolventes próticos solvatan al nucleófilo, por lo que disminuyen la energía de su estado fundamental, incrementando $\Delta G^\ddagger$ y disminuyendo la velocidad de la reacción S_N2. Los disolventes polares apróticos rodean al catión acompañante pero no al anión nucleofílico, por lo que aumentan la energía en el estado fundamental del nucleófilo, disminuyen $\Delta G^\ddagger$ e incrementan la velocidad de la reacción **(figura 11.7d)**.

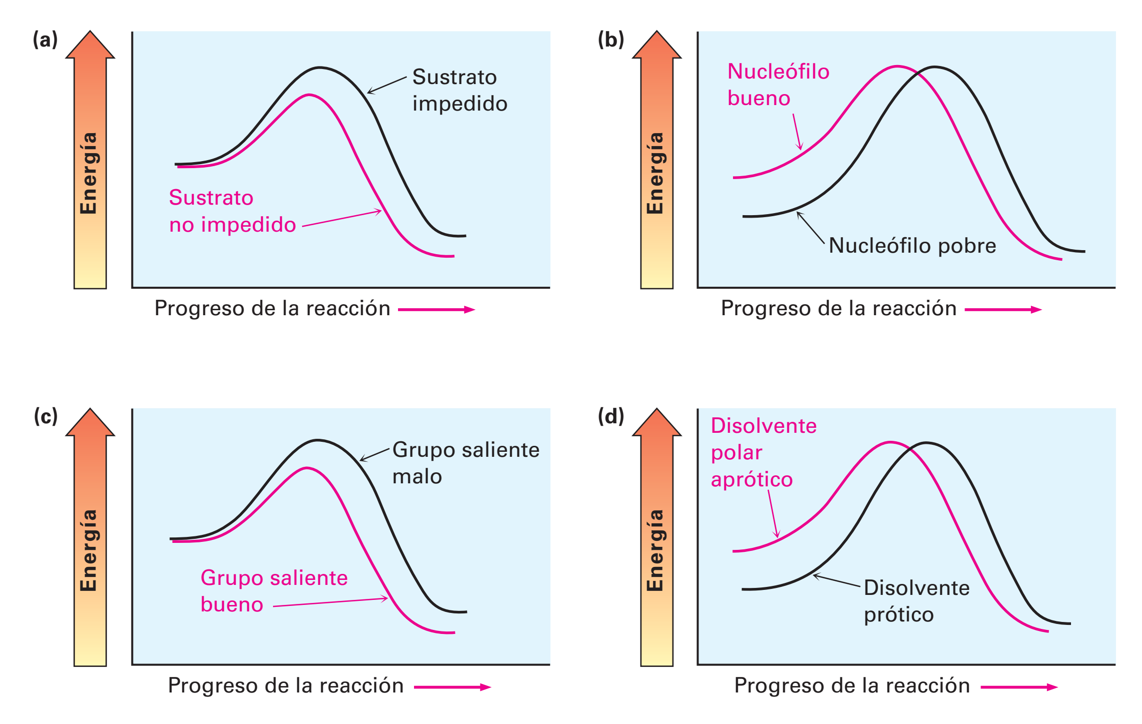
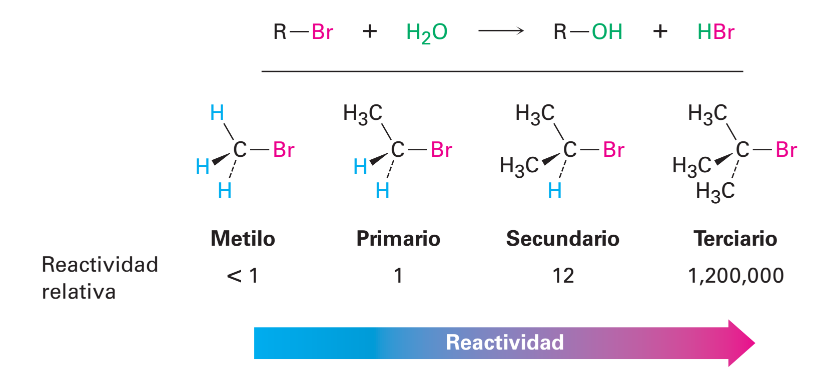


Figura 11.7 Los diagramas de energía muestran los efectos **(a)** del sustrato, **(b)** del nucleófilo, **(c)** del grupo saliente y **(d)** del disolvente en la velocidad de la reacción S_N2. Los efectos del sustrato y del grupo saliente se sienten principalmente en el estado de transición. Los efectos del nucleófilo y del disolvente se sienten principalmente en el estado fundamental en el que se encuentra el reactivo.

11.4 La reacción S_N1

La mayoría de las sustituciones nucleofílicas tienen lugar por la vía S_N2 que acabamos de mencionar. La reacción es favorable cuando se lleva a cabo con un sustrato no impedido y con un nucleófilo cargado negativamente en un disolvente polar aprótico, pero es desfavorable cuando se lleva a cabo con un sustrato impedido y con un nucleófilo neutro en un disolvente prótico. Por lo tanto, se podría esperar que la reacción de un sustrato terciario (impedido) con agua (neutra y prótica) esté entre las reacciones de sustitución más lentas. Sin embargo, es extraordinario pero lo opuesto es verdadero. La reacción de halogenuro terciario $(CH_3)_3CBr$ con H_2O para dar el alcohol 2-metil-2-propanol es más de *1 millón de veces* más rápida que la reacción correspondiente del CH_3Br para dar metanol.



¿Qué sucede aquí? Obviamente, está ocurriendo una reacción de sustitución nucleofílica, aunque el orden de reactividad parece ir hacia atrás. Estas reacciones no pueden suceder por el mecanismo S_N2 que hemos discutido y, por lo tanto, debemos

concluir que están ocurriendo por *un mecanismo de* sustitución alternativo. A este mecanismo alternativo se le llama **reacción S_N1** para *sustitución, nucleofílica, unimolecular*.

Al contrario de la reacción S_N2 del CH_3Br con OH^-, la reacción S_N1 del $(CH_3)_3CBr$ con H_2O tiene una velocidad que depende únicamente de la concentración del halogenuro de alquilo y es independiente de la concentración del H_2O. En otras palabras, la reacción es un **proceso de primer orden**; la concentración del nucleófilo no aparece en la ecuación de velocidad.

$$\text{Velocidad de reacción} = \text{Velocidad de desaparición del halogenuro de alquilo}$$
$$= k \times [\text{RX}]$$

Para explicar este resultado, necesitamos aprender más acerca de las mediciones cinéticas. Varias reacciones orgánicas ocurren en muchos pasos, uno de los cuales por lo general tiene un estado de mayor energía de transición que los demás y es por lo general más lento. Llamamos a este paso con el más alto estado de energía de transición la *etapa limitante de la velocidad* o *etapa determinante de la velocidad*. Ninguna reacción puede proceder más rápido que su paso limitante de la velocidad, la cual actúa como un tipo de congestión vehicular o cuello de botella. En la reacción S_N1 del $(CH_3)_3CBr$ con H_2O, el hecho de que la concentración del nucleófilo no aparezca en la ecuación de velocidad de primer orden significa que no está involucrado en el paso limitante de la velocidad, entonces debe estarlo en algún otro paso no limitante de la velocidad. El mecanismo mostrado en la **figura 11.8** explica estas observaciones.

Figura 11.8 | **MECANISMO**

El mecanismo de la reacción S_N1 del 2-bromo-2-metilpropano con H_2O involucra tres pasos. El primer paso —disociación unimolecular espontánea del bromuro de alquilo para producir un carbocatión— es el limitante de la velocidad.

A diferencia de lo que sucede en una reacción S_N2, en la que se desplaza el grupo saliente al mismo tiempo que se aproxima el nucleófilo entrante, una reacción S_N1 ocurre por la pérdida del grupo saliente *antes* de que se aproxime el nucleófilo. El 2-bromo-2-metilpropano se disocia espontáneamente al carbocatión *tert*-butil más Br_2 en un lento paso limitante de la velocidad, y el carbocatión intermediario es inmediatamente atrapado por el nucleófilo agua en un segundo paso más rápido. El agua no es un reactivo en el paso en el que mide la velocidad; en la **figura 11.9** se muestra el diagrama de energía.

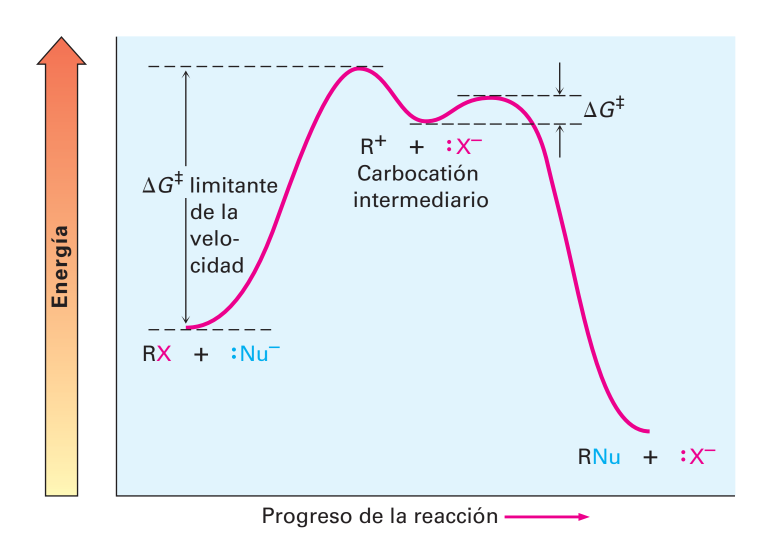


Figura 11.9 Un diagrama de energía para una reacción S_N1. El paso limitante de la velocidad es la disociación espontánea del halogenuro de alquilo para dar un carbocatión intermediario; la reacción del carbocatión con un nucleófilo ocurre en un segundo paso más rápido.

Debido a que una reacción S_N1 ocurre a través de un carbocatión intermediario, su estereoquímica resultante es diferente a la de una reacción S_N2. Los carbocationes, como hemos visto, son planos, tienen hibridación sp^2 y son aquirales; por lo tanto, si llevamos a cabo una reacción S_N1 en un enantiómero de un reactivo quiral y lo pasamos a través de un carbocatión intermediario aquiral, el producto deber ser ópticamente inactivo **(sección 8.12)**. El carbocatión intermediario simétrico puede reaccionar con un nucleófilo igualmente bien desde cualquier lado, lo que conduce a una mezcla racémica 50 : 50 de enantiómeros **(figura 11.10)**.

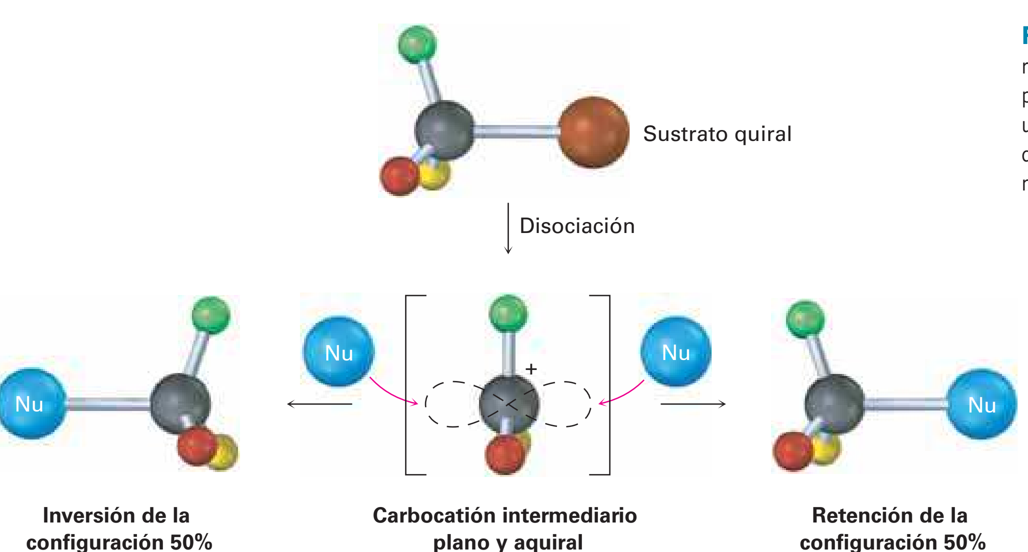


Figura 11.10 Estereoquímica de la reacción S_N1. Debido a que la reacción pasa a través de un intermediario aquiral, un reactivo enantioméricamente puro debe dar un producto racémico ópticamente inactivo.

La conclusión de que las reacciones S_N1 en sustratos enantioméricamente puros deben dar productos racémicos es casi, pero no exactamente, lo que se encuentra. De hecho, pocos desplazamientos S_N1 ocurren con una racemización completa. La mayor parte dan un menor exceso de inversión (0-20%). Por ejemplo, la reacción del (*R*)-6-cloro-2,6-dimetiloctano con H_2O da lugar a un alcohol como producto que está aproximadamente 80% racemizado y 20% invertido (80% *R,S* + 20% *S* es equivalente a 40% R + 60% *S*).

(**R**)-6-Cloro-2,6-dimetiloctano $\xrightarrow[\text{Etanol}]{H_2\ddot{O}:}$ **60% S** (inversión) + **40% R** (retención)

Esta falta de racemización completa en la mayor parte de las reacciones S_N1 se debe al hecho de que están involucrados *pares iónicos*. De acuerdo con esta explicación, propuesta primero por Saul Winstein de UCLA, la disociación del sustrato ocurre para dar una estructura en la cual los dos iones se mantienen débilmente asociados y en la cual el carbocatión está protegido efectivamente de la reacción en un lado por el anión saliente. Si una cierta cantidad de sustitución ocurre antes de que los dos iones se separen completamente, se observará una inversión neta de la configuración **(figura 11.11)**.

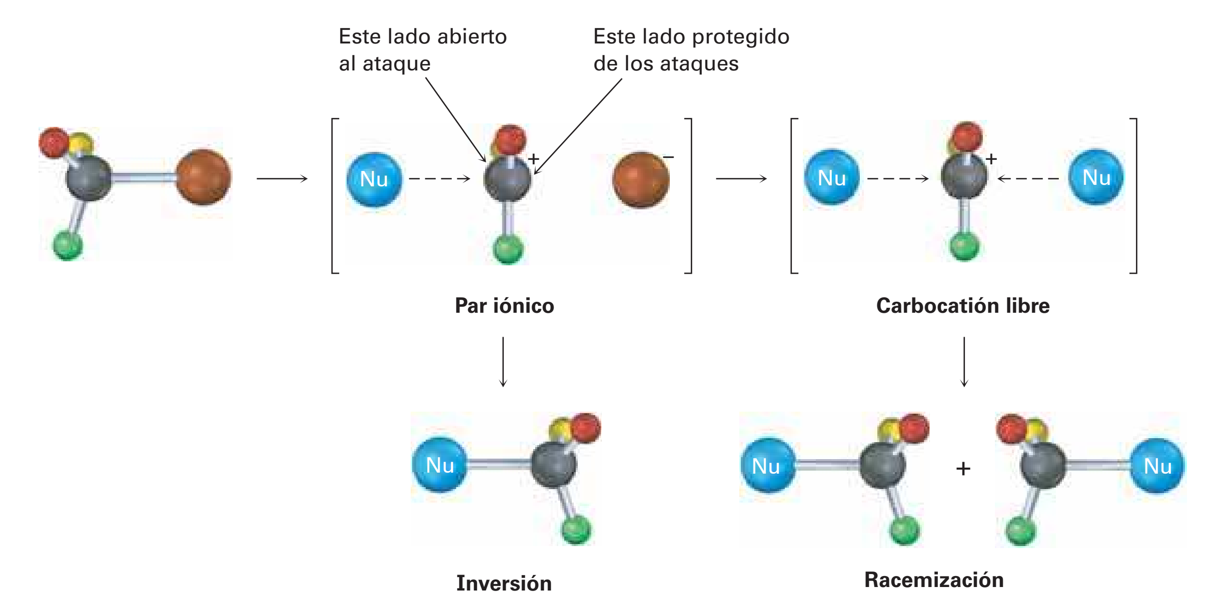


Figura 11.11 Los pares iónicos en una reacción S_N1. El grupo saliente protege un lado del carbocatión intermediario de la reacción con el nucleófilo, por lo que da lugar a alguna inversión de la configuración más que a una racemización completa.

Problema 11.8
¿Qué producto(s) esperaría de la reacción del (*S*)-3-cloro-3-metiloctano con ácido acético? Muestre la estereoquímica del reactivo y del producto.

Problema 11.9
Entre los numerosos ejemplos de reacciones S_N1 que ocurren con racemización incompleta, el tosilato ópticamente puro del 2,2-dimetil-1-fenil-1-propanol ($[\alpha]_D = -30.3$) se calentó en ácido acético para

producir el acetato correspondiente ($[\alpha]_D = +5.3°$). Si ha ocurrido una inversión completa, el acetato ópticamente puro debería de tener $[\alpha]_D = +53.6$. ¿Qué porcentaje de racemización y qué porcentaje de inversión ocurrieron en esta reacción?

H C(CH$_3$)$_3$ C OTos —(CH_3COH, O)→ H C(CH$_3$)$_3$ C O C O CH$_3$ + TosOH

$[\alpha]_D = -30.3$

Observado $[\alpha]_D = +5.3$
(ópticamente puro $[\alpha]_D = +53.6$)

Problema 11.10
Asigne la configuración al siguiente sustrato y muestre la estereoquímica y la identidad del producto que obtendría por una reacción S_N1 con agua (café rojizo = Br):

11.5 Características de la reacción S_N1

IDEAS *clave*

Pruebe sus conocimientos de las Ideas clave, respondiendo a los ejercicios al final del capítulo marcados con ▲.

Así como la reacción S_N2 tiene una fuerte influencia de la estructura del sustrato, el grupo saliente, el nucleófilo y el disolvente, la reacción S_N1 también tiene una influencia similar. Los factores que disminuyen $\Delta G^‡$, ya sea al disminuir el nivel de energía del estado de transición o al aumentar el nivel de energía del estado fundamental, favorecen reacciones S_N1 más rápidas. Por el contrario, los factores que incrementan $\Delta G^‡$, ya sea cuando se incrementa el nivel de energía en el estado de transición o se disminuye el nivel de energía del reactivo, hacen lenta la reacción S_N1.

El sustrato

De acuerdo con el postulado de Hammond **(sección 7.10)**, cualquier factor que estabiliza a un intermediario con alta energía también estabiliza el estado de transición que conduce a ese intermediario. Dado que el paso limitante de la velocidad en una reacción S_N1 es la disociación unimolecular espontánea del sustrato para producir un carbocatión, la reacción es favorecida siempre que se forme un carbocatión intermediario estabilizado, y cuanto más estable es el carbocatión intermediario, más rápida es la reacción S_N1.

En la **sección 7.9** vimos que el orden de estabilidad de los carbocationes de alquilo es $3° > 2° > 1° > -CH_3$. A esta lista debemos adicionar los cationes alilo y bencilo estabilizados por resonancia. Al igual que los radicales alílicos son inusualmente estables

debido a que el electrón sin aparear puede deslocalizarse sobre un sistema extendido de orbitales π **(sección 10.4)**, los carbocationes alílicos y bencílicos son inusualmente estables. (La palabra **bencilo** significa "al lado de un anillo aromático".) Como la **figura 11.12** lo indica, un catión alílico tiene dos formas de resonancia. En una forma el enlace doble está a la "izquierda"; en la otra forma está a la "derecha". Un catión bencílico tiene cinco formas de resonancia, las cuales hacen contribuciones sustanciales al híbrido de resonancia general.

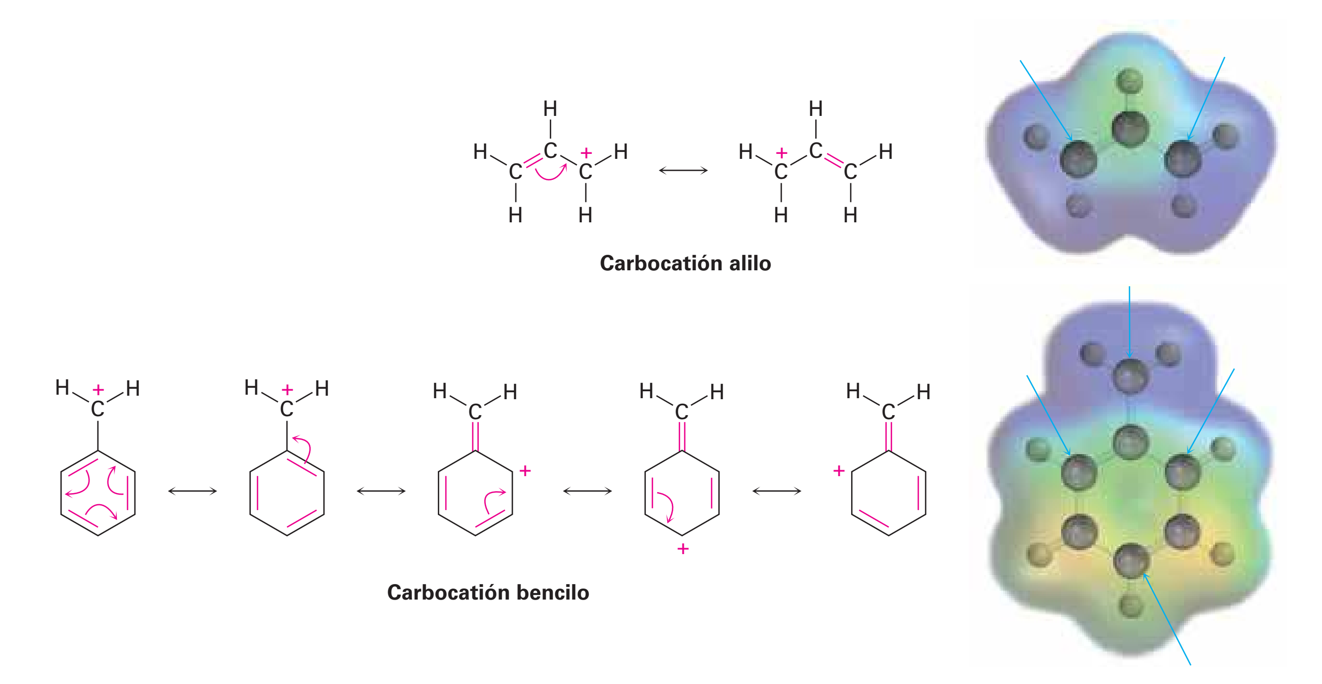


Figura 11.12 Formas de resonancia de los carbocationes alilo y bencilo. La carga positiva (azul) está deslocalizada sobre el sistema π en ambos. Los **átomos pobres en electrones** están indicados por las flechas azules.

Debido a la estabilización por resonancia, un carbocatión alílico o bencílico primario es casi igual de estable que un carbocatión alquilo secundario y un alílico secundario o carbocatión bencílico es tan estable como un carbocatión alquilo terciario. Este orden de estabilidad de los carbocationes es el mismo que el orden de reactividad S_N1 para los halogenuros de alquilo y los tosilatos.

Metilo < **Primario** < **Alílico** ≈ **Bencílico** ≈ **Secundario** < **Terciario**

Estabilidad del carbocatión

A modo de aclaración, también podemos observar que los sustratos alílicos y bencílicos primarios son particularmente reactivos en las reacciones S_N2 al igual que en las reacciones S_N1. Los enlaces C−X alílicos y bencílicos son alrededor de 50 kJ/mol (12 kcal/mol) más débiles que los enlaces saturados correspondientes y por lo tanto son más fáciles de romper.

$CH_3CH_2{-}Cl$ — 338 kJ/mol (81 kcal/mol)

$H_2C{=}CHCH_2{-}Cl$ — 289 kJ/mol (69 kcal/mol)

$C_6H_5CH_2{-}Cl$ — 293 kJ/mol (70 kcal/mol)

Problema 11.11

Clasifique las siguientes sustancias de acuerdo con el orden de su reactividad S_N1 esperada:

CH_3CH_2Br $H_2C{=}CHCH(Br)CH_3$ $H_2C{=}CHBr$ $CH_3CH(Br)CH_3$

Problema 11.12

El 3-bromo-1-buteno y el 1-bromo-2-buteno experimentan una reacción S_N1 a casi la misma velocidad aun cuando uno es un halogenuro secundario y el otro es uno primario. Explique

El grupo saliente

Dijimos durante la explicación de la reactividad S_N2 que los mejores grupos salientes son aquellos que son más estables; esto es, las bases conjugadas de ácidos fuertes. Se encuentra un orden de reactividad idéntico para la reacción S_N1 debido a que el grupo saliente está involucrado directamente en el paso limitante de la velocidad; por lo tanto, el orden de reactividad S_N1 es

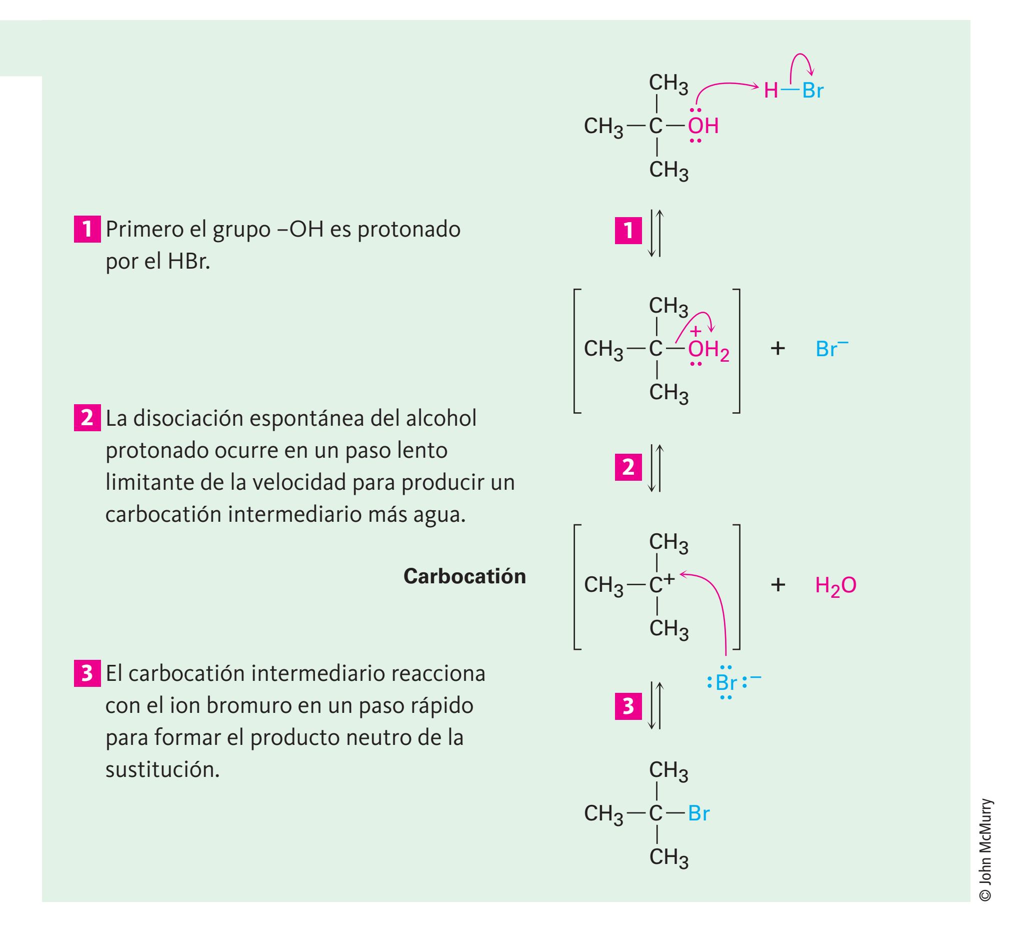
$$HO^- < Cl^- < Br^- < I^- \approx TosO^- \quad H_2O$$

Reactividad del grupo saliente →

Observe que en la reacción S_N1, la cual se realiza con frecuencia en condiciones ácidas, el agua neutra puede actuar como un grupo saliente. Por ejemplo, esto ocurre cuando un halogenuro de alquilo se prepara a partir de un alcohol terciario por la reacción con HBr o HCl **(sección 10.5)**. El alcohol se protona primero y después pierde H_2O en forma espontánea para generar un carbocatión, el cual reacciona con un ion halogenuro para dar un halogenuro de alquilo **(figura 11.13)**. El saber que una reacción S_N1 está involucrada en la conversión de alcoholes en halogenuros de alquilo explica por qué la reacción funciona bien únicamente para alcoholes terciarios. Los alcoholes terciarios reaccionan más rápido debido a que forman los carbocationes intermediarios más estables.

Figura 11.13 | **MECANISMO**

El mecanismo de la reacción S_N1 de un alcohol terciario con HBr para producir un halogenuro de alquilo. El agua neutra es el grupo saliente (paso 2).



El nucleófilo

La naturaleza del nucleófilo tiene una función importante en la reacción S_N2 pero no afecta a una reacción S_N1. Debido a que la reacción S_N1 ocurre a través de un paso limitante de la velocidad en el cual no toma parte el nucleófilo adicionado, el nucleófilo no puede afectar la velocidad de la reacción. Por ejemplo, la reacción del 2-metil-2-propanol con HX ocurre a la misma velocidad independientemente de si X es Cl, Br o I. Además, los nucleófilos neutros son igual de efectivos que los cargados negativamente, por lo que las reacciones S_N1 ocurren con frecuencia en condiciones neutras o ácidas.

$$(CH_3)_3C{-}OH + HX \longrightarrow (CH_3)_3C{-}X + H_2O$$

2-Metil-2-propanol (Misma velocidad para X = Cl, Br, I)

El disolvente

¿Qué hay acerca del disolvente? ¿Tienen los disolventes el mismo efecto en las reacciones S_N1 que el que tienen en las reacciones S_N2? La respuesta es sí y no. Sí, los

disolventes tienen un gran efecto en las reacciones S_N1, pero no, ya que las razones para los efectos en las reacciones S_N1y S_N2 no son las mismas. Los efectos del disolvente en la reacción S_N2 se deben en gran medida a la estabilización o desestabilización del nucleófilo *reactivo*. Sin embargo, los efectos del disolvente en la reacción S_N1 se deben en gran medida a la estabilización o desestabilización del *estado de transición*.

El postulado de Hammond dice que cualquier factor que estabiliza el carbocatión intermediario debe incrementar la velocidad de una reaccion S_N1. La solvatación del carbocatión —la interacción del ion con las moléculas del disolvente— tiene tal efecto. Las moléculas del disolvente se orientan alrededor del carbocatión de manera que los extremos de los dipolos del disolvente ricos en electrones encaran la carga positiva **(figura 11.14)**, por lo tanto, se disminuye la energía del ion y se favorece su formación.

Figura 11.14 La solvatación de un carbocatión por agua. Los átomos de oxígeno ricos en electrones de las moléculas del disolvente se orientan alrededor de los carbocationes cargados positivamente y, por lo tanto, los estabilizan.

Las propiedades de un disolvente que contribuyen a su habilidad para estabilizar iones a través de la solvatación están relacionadas con la polaridad del disolvente. Las reacciones S_N1 suceden mucho más rápidamente en disolventes fuertemente polares, como el agua y el metanol, que en disolventes menos polares, como el éter y el cloroformo. Por ejemplo, en la reacción del 2-cloro-2-metilpropano se observa un incremento en la velocidad de 100,000 al ir del etanol (menos polar) al agua (más polar). Los incrementos de la velocidad al ir de disolventes de hidrocarburo a agua son tan grandes que no pueden medirse con precisión.

$$(CH_3)_3C{-}Cl + ROH \longrightarrow (CH_3)_3C{-}OR + HCl$$

	Etanol	40% agua/ 60% etanol	80% agua/ 20% etanol	Agua
Reactividad relativa	1	100	14,000	100,000

Reactividad del disolvente →

Se debe enfatizar de nuevo que ambas reacciones S_N1 y S_N2 muestran efectos del disolvente pero lo hacen por razones diferentes. Las reacciones S_N2 son *desfavorecidas* en disolventes próticos debido a que la *energía del estado fundamental* del nucleófilo es disminuida por la solvatación. Las reacciones S_N1 son *favorecidas* en los disolventes próticos debido a que la *energía en el estado de transición* que conduce al carbocatión intermediario es disminuida por la solvatación.

Un resumen de las características de la reacción S_N1

En los siguientes enunciados están resumidos los efectos en las reacciones S_N1 de las cuatro variables: sustrato, grupo saliente, nucleófilo y disolvente:

Sustrato Los mejores sustratos producen los carbocationes más estables. Como resultado, las reacciones S_N1 son mejores para halogenuros terciarios, alílicos y bencílicos.

Grupo saliente Los buenos grupos salientes incrementan la velocidad de reacción al disminuir el nivel de energía del estado de transición para la formación del carbocatión.

Nucleófilo El nucleófilo debe ser no básico para prevenir una eliminación competitiva del HX **(sección 11.7)**, fuera de eso no afecta la velocidad de la reacción; los nucleófilos neutros funcionan bien.

Disolvente Los disolventes polares estabilizan el carbocatión intermediario por solvatación, por lo que incrementan la velocidad de la reacción.

Ejemplo resuelto 11.2 Predicción del mecanismo de una reacción de sustitución nucleofílica

Prediga si es probable que cada una de las siguientes reacciones de sustitución sea S_N1 o S_N2:

(a) Cl (1-cloro-1-fenilpropano) $\xrightarrow[CH_3CO_2H,\ H_2O]{CH_3CO_2^-\ Na^+}$ OAc (acetato de 1-fenilpropilo)

(b) CH_2Br (1-bromo-3-fenilpropano) $\xrightarrow[DMF]{CH_3CO_2^-\ Na^+}$ CH_2OAc

Estrategia

Busque el sustrato, el grupo saliente, el nucleófilo y el disolvente. Decida a partir de los resúmenes al final de las **secciones 11.3 y 11.5** si se favorece una reacción S_N1 o una S_N2. Las reacciones S_N1 son favorecidas por sustratos terciarios, alílicos o bencílicos, por buenos grupos salientes, por nucleófilos que no son básicos y por disolventes próticos. Las reacciones S_N2 son favorecidas por sustratos primarios, por buenos grupos salientes, por buenos nucleófilos y por disolventes polares apróticos.

Solución

(a) Es muy probable que ésta sea una reacción S_N1 debido a que el sustrato es secundario y bencílico, el nucleófilo es débilmente básico y el disolvente es prótico.

(b) Es muy probable que ésta sea una reacción S_N2 debido a que el sustrato es primario, el nucleófilo es razonablemente bueno y el disolvente es polar aprótico.

Problema 11.13

Prediga si es probable que cada una de las siguientes reacciones de sustitución sea S_N1 o S_N2:

(a) OH, HCl, CH_3OH, Cl

(b) $H_2C{=}C(CH_3)CH_2Br \xrightarrow[CH_3CN]{Na^+\ {}^-SCH_3} H_2C{=}C(CH_3)CH_2SCH_3$

11.6 Reacciones de sustitución biológica

Las reacciones S_N1 y S_N2 son bien conocidas en la química biológica, particularmente en las rutas para la biosíntesis de varios miles de sustancias derivadas de plantas llamadas *terpenoides*, las que se estudiarán en la **sección 27.5**. Sin embargo, al contrario de lo que sucede típicamente en el laboratorio, el sustrato en una reacción de sustitución biológica es con frecuencia un organodifosfato en lugar de un halogenuro de alquilo; por tanto, el grupo saliente es el ion difosfato, abreviado como PP_i, en vez de un ion halogenuro. De hecho, es útil pensar en el grupo difosfato como el "equivalente biológico" de un halógeno. La disociación de un organodifosfato en una reacción biológica es típico que sea asistida por la complejación con un catión metálico divalente como el Mg^{2+} para ayudar a neutralizar la carga y hacer del difosfato un mejor grupo saliente.

$$R{-}Cl \xrightarrow{\text{Disociación}} R^+ + Cl^-$$

Un cloruro de alquilo

$$R{-}OPOPO^- \xrightarrow{\text{Disociación}} R^+ + {}^-OPOPO^- \ (PP_i)$$

O O, O⁻O⁻, Mg^{2+}

Un organodifosfato **Ion difosfato**

Dos reacciones S_N1 ocurren durante la biosíntesis del geraniol, un alcohol aromático que se encuentra en las rosas y es utilizado en perfumería. La biosíntesis del geraniol comienza con la disociación del difosfato de dimetilalilo para dar un carbocatión alílico, el cual reacciona con difosfato de isopentenilo (figura 11.15). Desde el punto de vista del difosfato de isopentenilo, la reacción es una adición electrofílica de un alqueno, pero desde el punto de vista del difosfato de dimetilalilo, el proceso es una reacción S_N1 en la que el carbocatión intermediario reacciona con un enlace doble como el nucleófilo.

Siguiendo esta reacción S_N1 inicial, la pérdida del hidrógeno *pro-R* da difosfato de geranilo, un difosfato alílico que se disocia una segunda vez. La reacción del carbocatión geranilo con agua en una segunda reacción S_N1, seguida por la pérdida de un protón, produce el geraniol.

Figura 11.15 La biosíntesis del geraniol a partir del difosfato de dimetilalilo. Ocurren dos reacciones S_N1, ambas con el ion difosfato como el grupo saliente.

Las reacciones S_N2 está involucradas en casi todas las metilaciones biológicas, en las cuales se transfiere un grupo $-CH_3$ de un donador electrofílico a uno nucleófilo. El donador es la *S*-adenosilmetionina (abreviada como SAM), la cual contiene un azufre cargado positivamente (un ion sulfonio, **sección 5.12**), y el grupo saliente es la molécula neutra *S*-adenosilhomocisteína. Por ejemplo, en la biosíntesis de la epinefrina (adrenalina) a partir de la norepinefrina, el átomo de nitrógeno nucleofílico de la norepinefrina ataca al átomo de carbono del metilo electrofílico de la *S*-adenosilmetionina en una reacción S_N2, desplazando a la *S*-adenosilhomocisteína **(figura 11.16)**. De hecho, la *S*-adenosilmetionina es simplemente un equivalente biológico del CH_3Cl.

Figura 11.16 La biosíntesis de la epinefrina a partir de la norepinefrina ocurre por una reacción S_N2 con *S*-adenosilmetionina.

Problema 11.14
Revise el mecanismo de la biosíntesis del geraniol mostrado en la figura 11.15 y proponga un mecanismo para la biosíntesis del limoneno a partir del difosfato de linalilo.

OPP

Difosfato de linalilo ⟹ **Limoneno**

11.7 Reacciones de eliminación: regla de Zaitsev

Dijimos al principio de este capítulo que pueden ocurrir dos tipos de reacciones cuando un nucleófilo-base de Lewis reacciona con un halogenuro de alquilo. El nucleófilo puede sustituir al halogenuro por la reacción en el carbono o bien causar la eliminación del HX por la reacción en un hidrógeno vecino:

IDEAS *clave*

Pruebe sus conocimientos de las Ideas clave, respondiendo los ejercicios al final del capítulo marcados con ▲.

Sustitución

H–C–C–Br + OH^- ⟶ H–C–C–OH + Br^-

Eliminación

H–C–C–Br + OH^- ⟶ C=C + H_2O + Br^-

Las reacciones de eliminación son más complejas que las reacciones de sustitución por varias razones. Por ejemplo, existe el problema de la regioquímica. ¿Qué productos resultan por la pérdida del HX de un halogenuro asimétrico? De hecho, casi siempre las reacciones de eliminación dan mezclas de alquenos como productos y es usual que lo mejor que podemos hacer es predecir cuál será el producto principal.

De acuerdo con la **regla de Zaitsev**, formulada en 1875 por el químico ruso Alexander Zaitsev, las reacciones de eliminación inducida por bases dan por lo general (aunque no siempre), como producto, el alqueno más estable —es decir, el alqueno con más sustituyentes alquilo en los carbonos del enlace doble—. Por ejemplo, en los siguientes dos casos el producto que predomina es el alqueno más sustituido.

REGLA DE ZAITSEV

En la eliminación de HX de un halogenuro de alquilo, predomina como producto el alqueno más sustituido.

$$CH_3CH_2CH(Br)CH_3 \xrightarrow[CH_3CH_2OH]{CH_3CH_2O^-\ Na^+} CH_3CH{=}CHCH_3 + CH_3CH_2CH{=}CH_2$$

2-Bromobutano → **2-Buteno (81%)** + **1-Buteno (19%)**

$$CH_3CH_2C(Br)(CH_3)CH_3 \xrightarrow[CH_3CH_2OH]{CH_3CH_2O^-\ Na^+} CH_3CH{=}C(CH_3)CH_3 + CH_3CH_2C(CH_3){=}CH_2$$

2-Bromo-2-metilbutano → **2-Metil-2-buteno (70%)** + **2-Metil-1-buteno (30%)**

Un segundo factor que complica un estudio de las reacciones de eliminación es que pueden suceder por diferentes mecanismos, al igual que lo hacen las sustituciones. Consideremos tres de los mecanismos más comunes —las reacciones E1, E2 y E1Bc— los cuales difieren en el tiempo de ruptura de los enlaces C−H y C−X.

En la reacción E1, el enlace C−X se rompe primero para dar un carbocatión intermediario que experimenta una subsecuente abstracción de H^+ por una base para producir el alqueno. En la reacción E2, la ruptura inducida por bases del enlace C−H es simultánea con la ruptura del enlace C−X, dando el alqueno en un solo paso. En la reacción E1Bc (Bc por "base conjugada"), la abstracción por una base del protón ocurre primero, dando un carbanión ($R:^-$) como intermediario. Este anión, la base conjugada del reactivo "ácido", experimenta la pérdida del X^- en un paso subsecuente para dar el alqueno. Los tres mecanismos ocurren frecuentemente en el laboratorio, pero el mecanismo E1Bc predomina en las rutas biológicas.

Reacción E1: El enlace C–X se rompe primero para dar un carbocatión intermediario, seguido por la eliminación básica de un protón para producir el alqueno.

Carbocatión

Reacción E2: Los enlaces C–H y C–X se rompen simultáneamente, dando el alqueno en un solo paso sin intermediarios.

Reacción E1Bc: El enlace C–H se rompe primero, dando un carbanión intermediario que pierde el X^- para formar el alqueno.

Carbanión

Predicción del producto de una reacción de eliminación

Ejemplo resuelto 11.3

¿Qué producto esperaría de la reacción del 1-cloro-1-metilciclohexano con KOH en etanol?

Cl, CH_3 — KOH / Etanol → ?

Estrategia

El tratamiento de un halogenuro de alquilo con una base fuerte como el KOH produce un alqueno. Para encontrar los productos en un caso específico, localice los átomos de hidrógeno en cada carbono al lado del grupo saliente. Genere los alquenos potenciales producidos al eliminar el HX en todas las formas en que esto sea posible; el producto principal será el que tiene el enlace doble más sustituido, en este caso, el 1-metilciclohexeno.

Solución

Cl, CH_3 — KOH / Etanol → CH_3 + CH_2

1-Cloro-1-metil-ciclohexano — **1-Metilciclohexeno (mayor)** — **Metilenciclohexano (menor)**

Problema 11.15

Ignorando la estereoquímica del enlace doble, ¿qué productos esperaría obtener de las reacciones de eliminación de los siguientes halogenuros de alquilo? ¿Cuál será el producto principal en cada caso?

(a) Br, CH_3 — $CH_3CH_2CHCHCH_3$

(b) CH_3, Cl, CH_3 — $CH_3CHCH_2—C—CHCH_3$ — CH_3

(c) Br — (ciclohexil)—$CHCH_3$

Problema 11.16

¿De qué halogenuros de alquilo se podrían haber formado los siguientes alquenos?

(a) CH_3, CH_3 — $CH_3CHCH_2CH_2CHCH{=}CH_2$

(b) CH_3, CH_3

11.8 La reacción E2 y el efecto isotópico del deuterio

La **reacción E2** (para *eliminación, bimolecular*) ocurre cuando un halogenuro de alquilo se trata con una base fuerte, como el ion hidróxido o el ion alcóxido (RO^-). Es el mecanismo más común que ocurre para una eliminación y puede formularse como se muestra en la **figura 11.17**.

Figura 11.17 | **MECANISMO**

El mecanismo de la reacción E2 de un halogenuro de alquilo. La reacción sucede en un solo paso a través de un estado de transición, en el cual el enlace doble comienza a formarse al mismo tiempo que están saliendo los grupos H y X.

1 La base (:B) ataca al hidrógeno vecino y empieza a eliminar el H al mismo tiempo que el enlace doble del alqueno comienza a formarse y el grupo X empieza a salir.

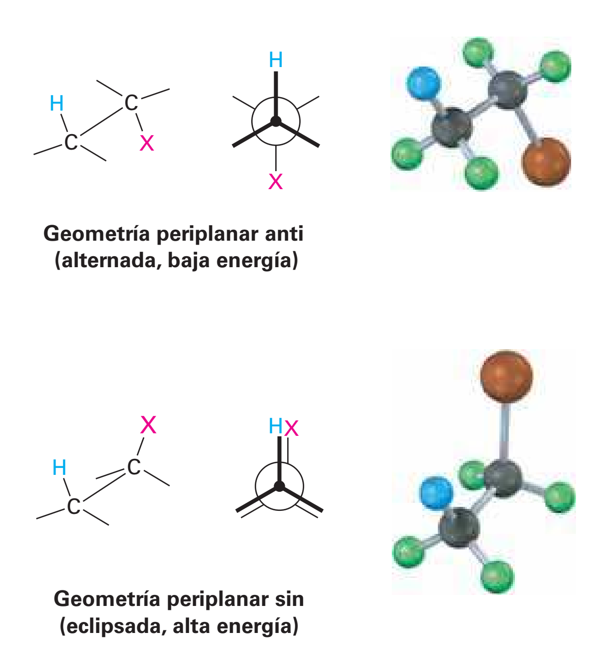
2 Se produce el alqueno neutro cuando se rompe por completo el enlace C–H y el grupo X ha salido con el par de electrones del enlace C–X.

Al igual que la reacción S_N2 la reacción E2 sucede en un solo paso sin intermediarios. A medida que la base comienza a abstraer el H^+ de un carbono adyacente al grupo saliente, el enlace C–H empieza a romperse, comienza a formarse un enlace C=C y empieza a separarse el grupo saliente, llevando con él el par de electrones del enlace C – X. Entre las piezas de evidencias que soportan este mecanismo es que las reacciones E2 muestran una cinética de segundo orden y siguen la ley de velocidad: velocidad = $k \times$ [RX] $\times$ [Base]; esto es, tanto la base como el halogenuro de alquilo toman parte en el paso limitante de la velocidad.

Una segunda pieza de evidencia en el soporte del mecanismo E2 es suministrada por un fenómeno conocido como **efecto isotópico del deuterio**. Por razones que no trataremos aquí, un enlace carbono-hidrógeno es más débil por alrededor de 5 kJ/mol (1.2 kcal/mol) que el enlace carbono-deuterio correspondiente. Por tanto, es más fácil que se rompa un enlace C–H que un enlace C–D equivalente, y la velocidad de ruptura del enlace C–H es mayor. Por ejemplo, la eliminación inducida por base de HBr en el 1-bromo-2-feniletano procede 7.11 veces más rápido que la eliminación correspondiente de DBr en el 1-bromo-2,2-dideuterio-2-feniletano. Este resultado indica que el enlace C–H (o C–D) se rompe en el paso limitante de la velocidad, de manera consistente con la imagen de la reacción E2 como un proceso de un solo paso, y si esto fuera lo contrario, no se podría medir una diferencia en la velocidad.

Todavía una tercera pieza de la evidencia mecanística involucra la estereoquímica de las eliminaciones E2. Como demuestran un gran número de experimentos, las

reacciones E2 ocurren con geometría *periplanar*, lo que significa que los cuatro átomos que reaccionan, el hidrógeno, los dos carbonos y el grupo saliente, están en el mismo plano. Son posibles dos geometrías: la **periplanar sin**, geometría, en la que el H y el X están en el mismo lado de la molécula, y la geometría **periplanar anti**, en la cual el H y el X están en lados opuestos de la molécula. De las dos, la geometría periplanar anti está favorecida energéticamente debido a que permite que los sustituyentes en los dos carbonos adopten una relación alternada, mientras que la geometría sin requiere que los sustituyentes estén eclipsados.



¿Qué hay de especial en la geometría periplanar? Debido a que los orbitales σ sp^3 en los enlaces C—H y C—X del reactivo deben traslaparse y volverse orbitales π p en el alqueno producido, debe haber también un traslape en el estado de transición. Esto puede ocurrir de manera más sencilla si, para empezar, todos los orbitales están en el mismo plano; esto es, si son periplanares **(figura 11.18)**.

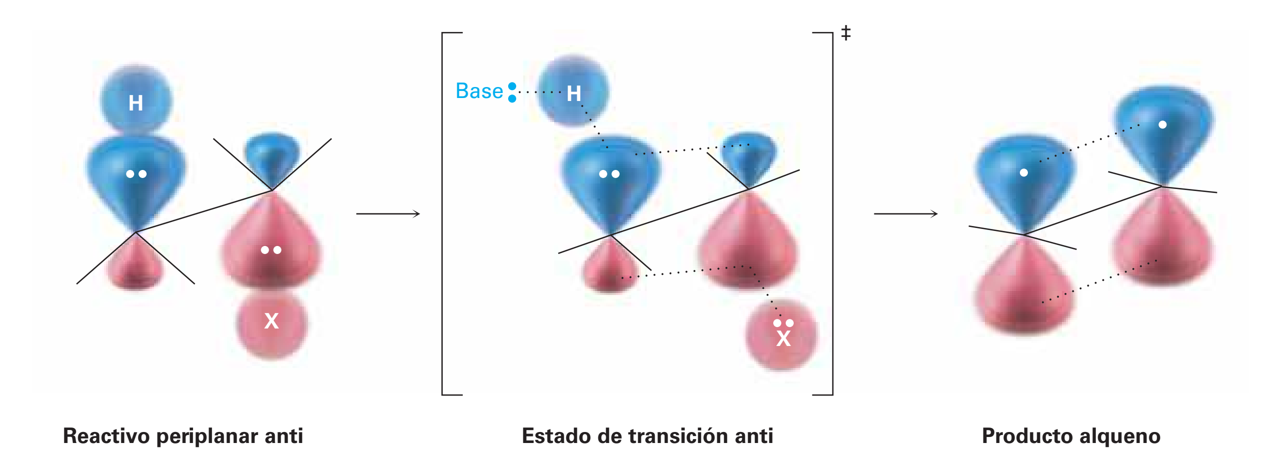


Figura 11.18 El estado de transición para la reacción E2 de un halogenuro de alquilo con una base. El traslape de los orbitales *p* que se está desarrollando en el estado de transición requiere la geometría periplanar en el reactivo.

Puede pensar en las reacciones de eliminación E2 con geometría periplanar de manera similar a las reacciones S_N2 con geometría de 180°. En una reacción S_N2, un par de electrones del nucleófilo entrante empujan hacia afuera al grupo saliente en el lado opuesto de la molécula. En una reacción E2, un par de electrones de un enlace C—H vecino empujan hacia afuera al grupo saliente en el lado opuesto de la molécula.

Reacción S_N2 (ataque por el lado posterior)

Reacción E2 (periplanar anti)

La geometría periplanar anti para las eliminaciones E2 tiene consecuencias estereoquímicas específicas que proveen evidencias sólidas para el mecanismo propuesto. Por mencionar sólo un ejemplo, el *meso*-1-2-dibromo-1,2-difeniletano presenta una eliminación E2 cuando se trata con una base para dar únicamente el alqueno *E*. No se forma nada del alqueno *Z* isomérico debido a que el estado de transición que conduce al alqueno *Z* tendría que tener una geometría periplanar sin y, por lo tanto, tendría una energía más alta.

***meso*-1,2-Dibromo-1,2-difeniletano (geometría periplanar anti)**

(*E*)-1-Bromo-1,2-difeniletileno

Ejemplo resuelto 11.4 Predicción de la estereoquímica del enlace doble del producto en una reacción E2

¿Qué estereoquímica espera para el alqueno obtenido por la eliminación E2 del (1*S*,2*S*)-1,2-dibromo-1,2-difeniletano?

Estrategia

Dibuje el (1*S*,2*S*)-1,2-dibromo-1,2-difeniletano de tal manera que pueda ver su estereoquímica y que los grupos —H y —Br que van a eliminarse sean periplanares anti. Lleve a cabo la eliminación mientras mantiene todos los sustituyentes en aproximadamente las mismas posiciones y vea qué alqueno resulta.

Solución

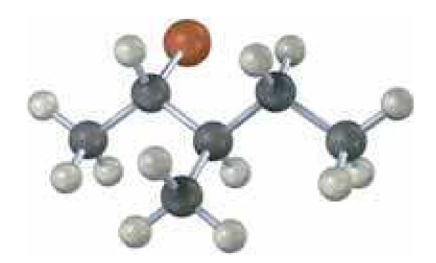
La eliminación periplanar anti del HBr da el (*Z*)-1-bromo-1,2-difeniletileno.

Problema 11.17

¿Qué estereoquímica espera para el alqueno obtenido por la eliminación E2 del (1*R*,2*R*)-1,2-dibromo-1,2-difeniletano? Dibuje una proyección de Newman de la conformación del reactivo.

Problema 11.18

¿Qué estereoquímica espera para el alqueno trisustituido obtenido por la eliminación E2 del siguiente halogenuro de alquilo cuando se trata con KOH? (Café rojizo = Br.)



11.9 La reacción E2 y la conformación del ciclohexano

La geometría periplanar anti para las reacciones E2 es particularmente importante en los anillos de ciclohexano, donde la geometría de silla fuerza una relación rígida entre los sustituyentes en los átomos de carbonos vecinos **(sección 4.8)**. El requerimiento periplanar anti para las reacciones E2 anula la regla de Zaitsev y puede cumplirse en los ciclohexanos sólo si el hidrógeno y el grupo saliente son diaxiales trans **(figura 11.19)**. Si el grupo saliente o el hidrógeno son ecuatoriales, no puede ocurrir la eliminación E2.

Cloro axial: H y Cl son periplanares anti

Base
E_2 reacción
+ HCl

Cloro ecuatorial: el H y Cl no son periplanares anti

Base
No hay reacción a partir de esta conformación

Figura 11.19 El requerimiento geométrico para la reacción E2 en un ciclohexano sustituido. El grupo saliente y el hidrógeno deben ser axiales para que ocurra la eliminación periplanar anti.

La eliminación de HCl de los cloruros de mentilo y neomentilo isoméricos mostrados en la **figura 11.20** da una buena ilustración de este requerimiento diaxial trans. El cloruro de neomentilo experimenta la eliminación del HCl en la reacción con el ion etóxido 200 veces más rápido que el cloruro de mentilo. Además, el cloruro de neomentilo produce 3-menteno como el alqueno principal, mientras que el cloruro de mentilo produce 2-menteno.

Figura 11.20 La deshidrocloración de los cloruros de mentilo y neomentilo. (**a**) El cloruro de neomentilo pierde el HCl directamente de su conformación más estable, pero para (**b**) el cloruro de mentilo primero debe invertirse el anillo a una conformación de alta energía antes de que ocurra la pérdida del HCl. La abreviatura "Et" representa un grupo etilo.

La diferencia en la reactividad entre los isómeros de cloruro de mentilo se debe a la diferencia en sus conformaciones. El cloruro de neomentilo tiene la conformación que se muestra en la figura 11.20a, con los grupos metilo e isopropilo ecuatoriales y el cloro axial —una geometría perfecta para la eliminación E2—. La pérdida del átomo de hidrógeno en el C4 ocurre con facilidad para producir el alqueno más sustituido como producto, el 3-menteno, como predijo la regla de Zaitsev.

Por el contrario, el cloruro de mentilo tiene una conformación en la cual los tres sustituyentes son ecuatoriales (figura 11.20b). Para alcanzar la geometría necesaria para la eliminación, en el cloruro de mentilo debe invertirse al anillo primero a una conformación de silla mayor en energía, en la que los tres sustituyentes son axiales. La eliminación E2 ocurre con la pérdida del único hidrógeno diaxial trans disponible, lo que da lugar al producto anti Zaitsev, el 2-menteno. El efecto neto del cambio sencillo en la estereoquímica del cloro es un cambio de 200 veces en la velocidad de la reacción y un cambio completo del producto; la química de la molécula está controlada por su conformación.

Problema 11.19

¿Cuál isómero esperaría que experimente más rápido la eliminación E2, el *trans*-1-bromo-4-*ter*-butilciclohexano o el *cis*-1-bromo-4-*ter*-butilciclohexano? Dibuje cada molécula en su conformación de silla más estable y explique la respuesta.

11.10 Las reacciones E1 y E1Bc

La reacción E1

Al igual que la reacción E2 es análoga a la reacción S_N2, la reacción S_N1 tiene una analogía cercana llamada **reacción E1** (para *eliminación, unimolecular*). La reacción E1 puede formularse como se muestra en la **figura 11.21** para la eliminación de HCl del 2-cloro-2-metilpropano.

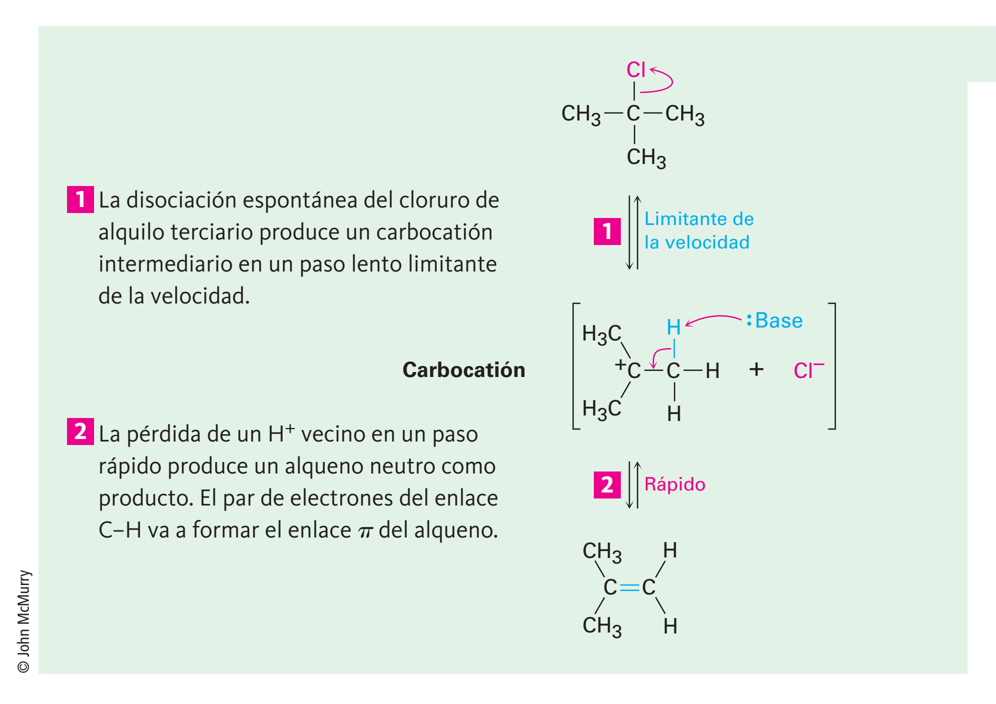


Figura 11.21 | **MECANISMO**

Mecanismo de la reacción E1. Están involucrados dos pasos, el primero es el limitante de la velocidad y está presente un carbocatión como intermediario.

Las eliminaciones E1 comienzan con la misma disociación unimolecular para formar un carbocatión vista en la reacción S_N1, pero a la disociación le sigue la pérdida del H^+ del carbono adyacente en lugar de una sustitución. De hecho, las reacciones E1 y S_N1 ocurren normalmente juntas siempre que un halogenuro de alquilo se trata con un disolvente prótico con un nucleófilo no básico. Por lo tanto, los mejores sustratos E1 son también los mejores sustratos S_N1, y por lo regular se obtienen mezclas de productos de sustitución y eliminación. Por ejemplo, cuando el 2-cloro-2-metilpropano se calienta a 65 °C en etanol acuoso al 80%, resulta en una mezcla 64 : 36 del 2-metil-2-propanol (S_N1) y del 2-metilpropeno (E1).

$$(CH_3)_3C{-}Cl \xrightarrow[65\,°C]{H_2O,\ \text{etanol}} (CH_3)_3C{-}OH + (H_3C)_2C{=}CH_2$$

2-Cloro-2-metilpropano → **2-Metil-2-propanol (64%)** + **2-Metilpropeno (36%)**

Se ha obtenido mucha evidencia que soporta al mecanismo E1. Por ejemplo, la reacción E1 muestra una cinética de primer orden, consistente con un proceso de disociación espontáneo limitante de la velocidad. Además, la reacción E1 no muestra efecto isotópico del deuterio debido a que la ruptura del enlace C–H (o C–D) ocurre después del paso limitante de la velocidad. Por lo tanto, no podemos medir una diferencia de velocidad entre un sustrato deuterado y uno no deuterado.

Una pieza final de evidencia involucra la estereoquímica de la eliminación. Al contrario de la reacción E2, donde se requiere una geometría periplanar anti, no hay requerimiento geométrico en una reacción E1 debido a que el halogenuro y el hidrógeno se pierden en pasos separados; por tanto, podemos esperar obtener el producto más estable (regla de Zaitsev) a partir de la reacción E1, lo cual es exactamente lo que encontramos. Para regresar a un ejemplo familiar, el cloruro de mentilo pierde el HCl en condiciones E1 en un disolvente polar para dar una mezcla de alquenos en la que predomina el producto de Zaitsev, 3-menteno **(figura 11.22)**.

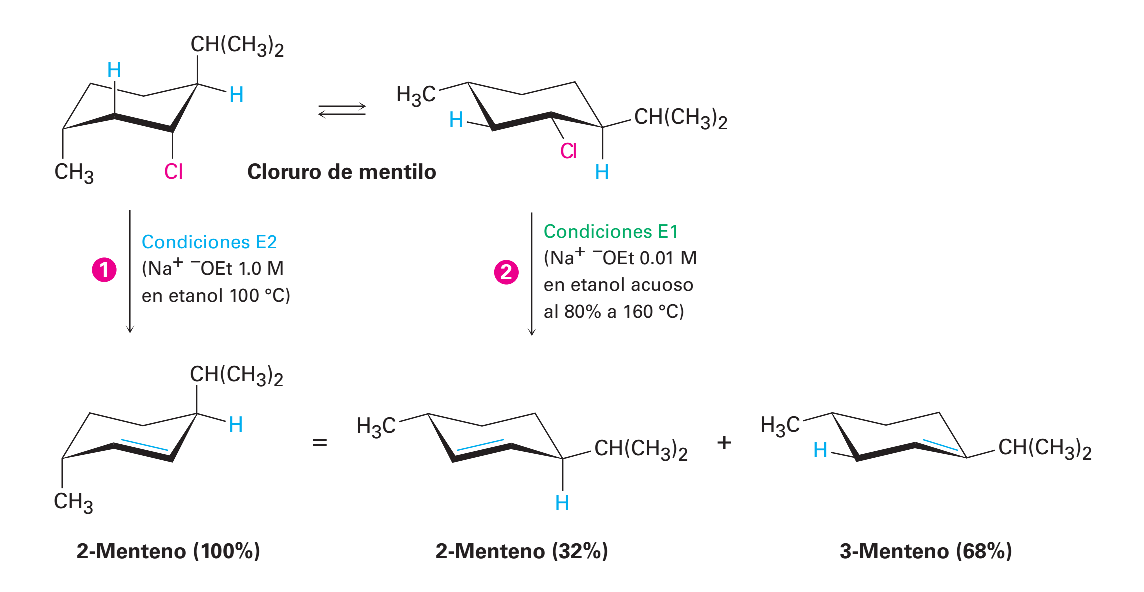


Figura 11.22 Las reacciones de eliminación del cloruro de mentilo. Las condiciones E2 (1 base fuerte en etanol al 100%) conducen al 2-menteno a través de una eliminación periplanar anti, mientras que las condiciones E1 (2 base diluida en etanol acuso al 80%) conducen a una mezcla de 2-menteno y 3-menteno.

La reacción E1Bc

Al contrario de la reacción E1, la cual involucra un carbocatión como intermediario, la **reacción E1Bc** sucede a través de un carbanión como intermediario. La abstracción inducida por bases de un protón en un paso lento determinante de la velocidad da un anión, el cual expulsa un grupo saliente en el carbono adyacente. La reacción es particularmente común en sustratos que tienen un grupo saliente pobre, como el –OH, dos carbonos eliminados de un grupo carbonilo, HO–C–CH–C=O. El grupo saliente pobre desfavorece los mecanismos alternos E1 y E2, y el grupo carbonilo hace al hidrógeno adyacente inusualmente ácido a través de la estabilización por resonancia del

anión intermediario. En la **sección 22.5** veremos este efecto de acidificación de un grupo carbonilo.

11.11 Reacciones de eliminación biológicas

Las tres reacciones de eliminación −E2, E1 y E1Bc− ocurren en las rutas biológicas, pero el mecanismo E1Bc es en particular común. Por lo general, el sustrato es un alcohol en lugar de un halogenuro de alquilo y usualmente el átomo de H eliminado es el adyacente al grupo carbonilo, al igual que en las reacciones en el laboratorio. Por lo tanto, los compuestos 3-hidroxicarbonílicos son con frecuencia convertidos en compuestos carbonílicos insaturados por las reacciones de eliminación. Un ejemplo típico ocurre durante la biosíntesis de grasas cuando se deshidrata un tioéster 3-hidroxibutirilo al tioéster insaturado correspondiente (crotonilo). La base en esta reacción es un aminoácido histidina en la enzima, y la pérdida del grupo −OH es asistida por la protonación simultánea.

11.12 Resumen de reactividad: S_N1, S_N2, E1, E1Bc y E2

S_N1, S_N2, E1, E1Bc y E2, ¿cómo puede recordarlas correctamente y predecir qué sucederá en un caso dado? ¿Ocurrirá sustitución o eliminación? ¿La reacción será bimolecular o unimolecular? No existen respuestas rígidas a estas preguntas, pero es posible reconocer algunas tendencias y hacer algunas generalizaciones.

- **Halogenuros de alquilo primarios** Ocurre una sustitución S_N2 si se utiliza un nucleófilo bueno, sucede una eliminación E2 si se utiliza una base fuerte impedida estéricamente y puede ocurrir una eliminación E1Bc si el grupo saliente está a dos carbonos del grupo carbonilo.

- **Halogenuros de alquilo secundarios** Ocurre una sustitución S_N2 si se utiliza un nucleófilo débilmente básico en un disolvente polar aprótico, la eliminación E2 predomina si se utiliza una base fuerte y la eliminación E1Bc sucede si el grupo saliente está a dos carbonos del grupo carbonilo. Los halogenuros de alquilo bencílicos y alílicos secundarios también pueden presentar reacciones S_N1 y E1 si se utiliza un nucleófilo débilmente básico en un disolvente prótico.
- **Halogenuros de alquilo terciarios** Ocurre una eliminación E2 cuando se utiliza una base, pero en condiciones neutras suceden conjuntamente una sustitución S_N1 y una eliminación E1, como en etanol puro o agua. La eliminación E1Bc sucede si el grupo saliente está a dos carbonos del grupo carbonilo.

Ejemplo resuelto 11.5 Predicción del producto y el mecanismo de las reacciones

Diga si es probable que cada una de las siguientes reacciones sea S_N1, S_N2, E1, E1Bc o E2, y prediga el producto de cada una

(a) Cl (clorociclopentano) $\xrightarrow[CH_3OH]{Na^+\ ^-OCH_3}$?

(b) Br (1-bromoetilbenceno) $\xrightarrow[H_2O]{HCO_2H}$?

Estrategia

Busque cuidadosamente en cada reacción la estructura del sustrato, el grupo saliente, el nucleófilo y el disolvente. Decida a partir del resumen anterior qué tipo de reacción es probable que sea favorecida.

Solución

(a) Un sustrato secundario no alílico puede presentar una reacción S_N2 con un nucleófilo bueno en un disolvente polar aprótico pero experimentará una reacción E2 cuando se la trate con una base fuerte en un disolvente prótico. En este caso es probable que predomine la reacción E2.

Cl $\xrightarrow[CH_3OH]{Na^+\ ^-OCH_3}$ (ciclopenteno) **Reacción E2**

(b) Un sustrato secundario bencílico puede experimentar una reacción S_N2 cuando se trata con un nucleófilo no básico en un disolvente polar aprótico y experimentará una reacción E2 cuando se trate con una base. En condiciones próticas, como ácido fórmico acuoso (HCO_2H), es probable que ocurra una reacción S_N1 junto con alguna reacción E1.

Br $\xrightarrow[H_2O]{HCO_2H}$ O–C(=O)–H [+ (estireno)]

S_N1 **E1**

Problema 11.20

Diga si es probable que cada una de las siguientes reacciones sea S_N1, S_N2, E1, E1Bc o E2:

(a) $CH_3CH_2CH_2CH_2Br \xrightarrow[THF]{NaN_3} CH_3CH_2CH_2CH_2N{=}N{=}N$

(b) $CH_3CH_2CH(Cl)CH_2CH_3 \xrightarrow[Etanol]{KOH} CH_3CH_2CH{=}CHCH_3$

(c) 1-cloro-1-metilciclohexano (Cl, CH_3) $\xrightarrow{CH_3CO_2H}$ acetato de 1-metilciclohexilo ($OCCH_3$ con =O, CH_3)

(d) 2-(1-hidroxiciclohexil)ciclohexanona (O, OH) $\xrightarrow[Etanol]{NaOH}$ 2-ciclohexilidenciclohexanona (O)

UNA MIRADA MÁS PROFUNDA Química verde

La química orgánica en el siglo XX cambió al mundo, al darnos nuevos medicamentos, insecticidas, adhesivos, textiles, tintes, materiales de construcción, compuestos y todo tipo de polímeros. Pero todos estos avances no vinieron sin un costo: todo proceso químico produce desechos que deben tratarse, incluyendo los disolventes de la reacción y productos secundarios tóxicos que pueden evaporarse en el aire o filtrarse en aguas subterráneas, si no se desechan de forma apropiada. Aun productos secundarios aparentemente inofensivos, deben enterrarse de forma segura o de lo contrario aislarse. Como siempre, no existe una comida gratis, con lo bueno también viene lo malo.

Puede que nunca sea posible hacer que la química orgánica sea completamente benigna, pero el conocimiento de que los problemas ambientales ocasionados por varios procesos químicos han aumentado dramáticamente en años recientes, ha dado lugar al surgimiento del movimiento llamado *química verde*, la cual es el diseño e implantación de productos y procesos químicos que reducen los desechos e intentan eliminar la generación de sustancias peligrosas. Existen 12 principios de la química verde:

Esperemos que desastres como este no vuelvan a repetirse.

Prevenir los desechos. Los desechos deben prevenirse en lugar de tratarse o limpiarse después de que se han generado.

Maximizar la economía atómica. Los métodos sintéticos deben maximizar la incorporación de todos los materiales utilizados en un proceso en el producto final, de tal manera que se reduzcan al mínimo los residuos.

Utilizar menos procesos peligrosos. Los métodos sintéticos deben utilizar reactivos y generar desechos con una toxicidad mínima para la salud y el ambiente.

(continúa)

(continuación)

Diseñar sustancias químicas más seguras. Los productos químicos deben diseñarse para tener una toxicidad mínima.

Utilizar disolventes más seguros. Se debe hacer uso mínimo de disolventes, de agentes de separación y de otras sustancias auxiliares en una reacción.

Diseñar para la eficiencia energética. Deben minimizarse los requerimientos energéticos para los procesos químicos, si es posible con reacciones realizadas a temperatura ambiente.

Utilizar materias primas renovables. Las materias primas deben provenir de fuentes renovables cuando sea factible.

Minimizar derivados. La síntesis debe diseñarse con el uso mínimo de grupos protectores para evitar pasos extras y reducir los desechos.

Utilizar catalizadores. Las reacciones deben ser catalíticas en lugar de estequiométricas.

Diseñar para la degradación. Los productos deben diseñarse para ser biodegradables al final de su tiempo de vida útil.

Supervisar la contaminación en tiempo real. Los procesos deben supervisarse en tiempo real por la formación de sustancias peligrosas.

Prevenir accidentes. Las sustancias y los procesos químicos deben minimizar el potencial de incendios, explosiones y otros accidentes.

No siempre se cumplirán los 12 principios en la mayor parte de las aplicaciones en el mundo real, pero proveen un objetivo loable para tratar de conseguirlo y pueden hacer que los químicos piensen con más cuidado acerca de las implicaciones ambientales de su trabajo. Las historias de éxito ya están ocurriendo y otras más están en progreso. Ahora se producen aproximadamente 7 millones de libras por año de ibuprofeno (¡6 mil millones de tabletas!) a través de un proceso "verde" que produce aproximadamente 99 por ciento menos desperdicios que el proceso al que reemplaza. Sólo son necesarios tres pasos, el disolvente anhidro HF, utilizado en el primer paso, se recupera y reutiliza, y el segundo y el tercer pasos son catalíticos.

Isobutilbenceno → ($(CH_3CO)_2O$, HF) → (H_2, Ni como catalizador) → (CO, Pd como catalizador) → Ibuprofeno

Resumen

La reacción de un halogenuro de alquilo o un tosilato con un nucleófilo-base resulta en una *sustitución* o en una *eliminación*. La sustitución nucleofílica y la eliminación inducida por base son dos de los tipos de reacciones más comunes y versátiles en química orgánica, tanto en el laboratorio como en las rutas biológicas.

Las sustituciones nucleofílicas son de dos tipos: **reacciones S_N2** y **reacciones S_N1**. En la reacción S_N2, el nucleófilo entrante se aproxima al halogenuro desde una dirección de 180° a partir del grupo saliente, resultando en una inversión de la configuración parecida a un paraguas en el átomo de carbono. La reacción es cinéticamente de **segundo orden** y está fuertemente inhibida por el incremento del volumen estérico de los reactivos; por lo tanto, las reacciones S_N2 son favorecidas por los sustratos primarios y secundarios.

La reacción S_N1 ocurre cuando el sustrato se disocia espontáneamente en un carbocatión en un **paso lento limitante de la velocidad**, seguida por una reacción rápida con el nucleófilo. Como resultado, las reacciones S_N1 son cinéticamente de **primer orden** y suceden con racemización de la configuración en el átomo de carbono. Son más favorecidas para los sustratos terciarios. Las reacciones S_N1 y S_N2 ocurren en las rutas biológicas, aunque típicamente el grupo saliente es un ion difosfato en lugar de un halogenuro.

Las eliminaciones de los halogenuros de alquilo para producir alquenos ocurren a través de tres mecanismos: **reacciones E2, reacciones E1 y reacciones E1Bc** las cuales difieren en el tiempo de ruptura de los enlaces C−H y C−X. En la reacción E2, la ruptura de los enlaces C−H y C−X ocurre simultáneamente cuando una base abstrae el H^+ de un carbono al mismo tiempo que el grupo saliente se separa del carbono vecino. La reacción sucede preferentemente a través de un estado de transición **periplanar anti** en el cual los cuatro átomos que reaccionan —hidrógeno, dos carbonos, y el grupo saliente— están en el mismo plano. La reacción muestra una cinética de segundo orden y un **efecto isotópico del deuterio**, y ocurre cuando un sustrato secundario o terciario se trata con una base fuerte. Estas reacciones de eliminación usualmente dan como producto una mezcla de alquenos, en la cual predomina el alqueno más sustituido (**regla de Zaitsev**).

En la reacción E1, ocurre primero la ruptura del enlace C−X. El sustrato se disocia para producir un carbocatión en un paso lento limitante de la velocidad, antes de perder el H^+ de un carbono adyacente en un segundo paso. La reacción muestra una cinética de primer orden y no muestra el efecto isotópico del deuterio, y ocurre cuando un sustrato terciario reacciona en una disolución no básica polar.

En la reacción E1Bc, ocurre primero la ruptura del enlace C−H. Una base abstrae un protón para dar un carbanión, seguido por la pérdida del grupo saliente del carbono adyacente en un segundo paso. La reacción es favorecida cuando el grupo saliente está a dos carbonos de un carbonilo, lo que estabiliza por resonancia al anión intermediario. Las reacciones de eliminación biológica ocurren típicamente a través de este mecanismo E1Bc.

En general, los sustratos reaccionan de la siguiente manera:

RCH_2X (primaria) ⟶ Principalmente la sustitución S_N2

R_2CHX (secundaria) ⟶ Sustitución S_N2 con nucleófilos no básicos
Eliminación E2 con bases fuertes

R_3CX (terciaria) ⟶ Principalmente la eliminación S_N2
(Sustitución S_N1 y eliminación E1 en disolventes no básicos)

Términos clave

bencílico, 390
cinética, 375
efecto isotópico del deuterio, 400
periplanar anti, 401
periplanar sin, 401
reacción de primer orden, 386
reacción de segundo orden, 376
reacción de sustitución nucleofílica, 373
reacción E1, 405
reacción E1Bc, 406
reacción E2, 399
reacción SN1, 386
reacción SN2, 376
regla de Zaitsev, 397
solvatación, 383

Resumen de reacciones

1. Sustituciones nucleofílicas
   (a) Reacción S_N1 de halogenuros 3°, alílicos y bencílicos (secciones 11.4 y 11.5)

$$R_3C{-}X \longrightarrow [R_3C^+] \xrightarrow{:Nu^-} R_3C{-}Nu + :X^-$$

   (b) Reacción S_N2 de halogenuros 1° y 2° sencillos (secciones 11.2 y 11.3)

$$Nu: + C{-}X \longrightarrow Nu{-}C + X:^-$$

2. Eliminaciones
   (a) Reacción E1 (sección 11.10)

$$H{-}C{-}C(X)(R){-}R \longrightarrow [H{-}C{-}C^+(R){-}R] \longrightarrow C{=}C(R)_2 + HX$$

   (b) Reacción E1Bc (sección 11.10)

$$X{-}C{-}C(H){-}C(=O){-} \xrightarrow{:Base} [X{-}C{-}\ddot{C}^-{-}C(=O){-}] \longrightarrow C{=}C{-}C{=}O + HX$$

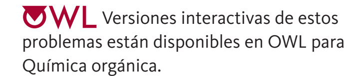
   (c) Reacción E2 (sección 11.8)

$$Base: + H{-}C{-}C{-}Br \xrightarrow[Etanol]{KOH} C{=}C$$

| Ejercicios

Visualización de la química

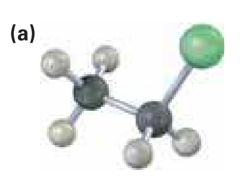
(Los problemas 11.1 a 11.20 aparecen dentro del capítulo.)


Versiones interactivas de estos problemas están disponibles en OWL para Química orgánica.

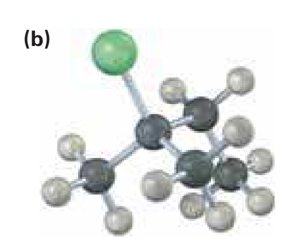
▲ denota problemas relacionados con las Ideas clave en este capítulo.

11.21 Escriba el producto que esperaría de la reacción de cada uno de los siguientes halogenuros de alquilo con (1) $Na^{+}\,^{-}SCH_3$ y (2)$Na^{+}\,^{-}OH$ (3) (verde = Cl):

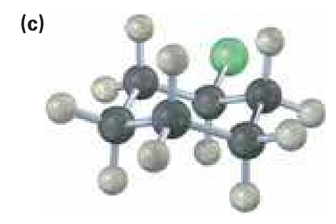
(a)



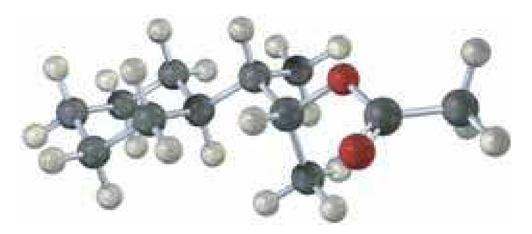
(b)



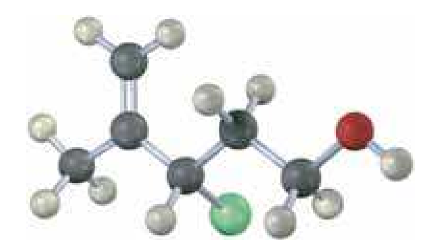
(c)



11.22 ¿A partir de qué bromuro de alquilo fue preparado el siguiente acetato de alquilo por una reacción S_N2? Escriba la reacción, muestre toda la estereoquímica.



11.23 Asigne configuración *R* o *S* a la siguiente molécula, escriba el producto que esperaría de la reacción S_N2 con NaCN y asigne configuración *R* o *S* al producto (verde = Cl):



11.24 Dibuje la estructura y asigne estereoquímica *Z* o *E* al producto que espera de la reacción E2 de la siguiente molécula con NaOH (verde = Cl):

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

Problemas adicionales

Reacciones de sustitución nucleofílica

11.25 Dibuje todos los isómeros del C_4H_9Br, nómbrelos y arréglelos en orden decreciente según su reactividad en la reacción S_N2.

11.26 Se ha llevado a cabo el siguiente ciclo de Walden. Explique los resultados e indique dónde ocurre la inversión de Walden.

$CH_3CH(OH)CH_2C_6H_5$ $[\alpha]_D = +33.0$ $\xrightarrow{\text{TosCl}}$ $CH_3CH(OTos)CH_2C_6H_5$ $[\alpha]_D = +31.1$ $\xrightarrow[\text{Calor}]{CH_3CH_2OH}$ $CH_3CH(OCH_2CH_3)CH_2C_6H_5$ $[\alpha]_D = -19.9$

$\downarrow$ K

$[CH_3CH(O^- K^+)CH_2C_6H_5]$ $\xrightarrow{CH_3CH_2Br}$ $CH_3CH(OCH_2CH_3)CH_2C_6H_5$ $[\alpha]_D = +23.5$

11.27 ▲ ¿Cuál compuesto en cada uno de los siguientes pares reaccionará más rápido en una reacción S_N2 con OH^-?
(a) CH_3Br o CH_3I
(b) CH_3CH_2I en etanol o sulfóxido de dimetilo
(c) $(CH_3)_3CCl$ o CH_3Cl
(d) $H_2C{=}CHBr$ o $H_2C{=}CHCH_2Br$

11.28 ¿Cuál reactivo es más nucleofílico en cada uno de los siguientes pares? Explique.
(a) $^-NH_2$ o NH_3 **(b)** H_2O o $CH_3CO_2^-$
(c) BF_3 o F^- **(d)** $(CH_3)_3P$ o $(CH_3)_3N$
(e) I^- o Cl^- **(f)** $^-C{\equiv}N$ o $^-OCH_3$

11.29 ¿Qué efecto esperaría que tengan los siguientes cambios en la velocidad de la reacción S_N2 del 1-yodo-2-metilbutano con el ion cianuro?
(a) Se reduce a la mitad la concentración del CN^- y se duplica la concentración del 1-yodo-2-metilbutano.
(b) Se triplican las concentraciones del CN^- y del 1-yodo-2-metilbutano.

11.30 ¿Qué efecto esperaría que tengan los siguientes cambios en la velocidad de la reacción del etanol con 2-yodo-2-metilbutano?
(a) Se triplica la concentración del halogenuro.
(b) Se reduce a la mitad la concentración del etanol al añadir éter dietílico como un disolvente inerte.

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

11.31 ¿Cómo puede preparar cada una de las siguientes moléculas utilizando una reacción de sustitución nucleofílica en algún paso?

(a) $CH_3C{\equiv}CCH(CH_3)CH_3$ **(b)** $CH_3{-}O{-}C(CH_3)_3$ **(c)** $CH_3CH_2CH_2CH_2CN$ **(d)** $CH_3CH_2CH_2NH_2$

11.32 ▲ ¿Cuál reacción esperaría que sea más rápida en cada uno de los siguientes pares?
(a) El desplazamiento S_N2 por I^- en CH_3Cl o en CH_3OTos
(b) El desplazamiento S_N2 por $CH_3CO_2^-$ en bromoetano o en bromociclohexano
(c) El desplazamiento S_N2 en el 2-bromopropano por $CH_3CH_2O^-$ o CN^-
(d) El desplazamiento S_N2 por $HC{\equiv}C^-$ en bromometano en benceno o acetonitrilo

11.33 Prediga el producto y dé la estereoquímica que resultan de la reacción de cada uno de los siguientes nucleófilos con (*R*)-2-bromooctano:
(a) ^-CN **(b)** $CH_3CO_2^-$ **(c)** CH_3S^-

11.34 El (*R*)-2-bromooctano experimenta racemización para dar (±)-2-bromooctano cuando se trata con NaBr en sulfóxido de dimetilo. Explique

Reacciones de eliminación

11.35 Proponga estructuras para los compuestos que se ajusten a las siguientes descripciones:
(a) Un halogenuro de alquilo que da una mezcla de tres alquenos en la reacción E2
(b) Un organohalogenuro que no experimentará sustitución nucleofílica
(c) Un halogenuro de alquilo que da un producto antiZaitsev en la reacción E2
(d) Un alcohol que reacciona rápidamente con HCl a 0 °C

11.36 ¿Qué productos esperaría obtener la reacción del 1-bromopropano con cada uno de los siguientes compuestos?
(a) $NaNH_2$ **(b)** $KOC(CH_3)_3$ **(c)** NaI
(d) NaCN **(e)** $NaC{\equiv}CH$ **(f)** Mg, después H_2O

11.37 El 1-cloro-1,2-difeniletano puede experimentar una eliminación E2 para dar *cis*-o *trans*-1,2-difeniletileno (estilbeno). Dibuje las proyecciones de Newman de las conformaciones del reactivo que conducen a ambos productos posibles y sugiera una razón de por qué el alqueno trans es el producto principal.

$$C_6H_5CHClCH_2C_6H_5 \xrightarrow{^-OCH_3} C_6H_5CH{=}CHC_6H_5$$

1-Cloro-1,2-difeniletano → ***trans*-1,2-Difeniletileno**

11.38 Prediga el alqueno principal que se produce por la siguiente reacción E1:

$$CH_3CH(CH_3)C(CH_3)(Br)CH_2CH_3 \xrightarrow[\text{Calor}]{\text{HOAc}} ?$$

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

11.39 Existen ocho diastereómeros del 1,2,3,4,5,6-hexaclorociclohexano. Dibuje cada uno en su conformación de silla más estable. Un isómero pierde el HCl en una reacción E2 casi 1000 veces más lentamente que los otros. ¿Cuál isómero reacciona tan lentamente y por qué?

Problemas generales

11.40 Las reacciones mostradas a continuación es poco probable que se produzcan tal como están escritas. Diga lo que está incorrecto con cada una y prediga el producto real.

(a) $CH_3CH(Br)CH_2CH_3 \xrightarrow[(CH_3)_3COH]{K^+\ ^-OC(CH_3)_3} CH_3CH(OC(CH_3)_3)CH_2CH_3$

(b) Fluorociclohexano $\xrightarrow{Na^+\ ^-OH}$ ciclohexanol (OH)

(c) 1-metilciclohexanol (OH, CH_3) $\xrightarrow[\text{Piridina (una base)}]{SOCl_2}$ 1-cloro-1-metilciclohexano (Cl, CH_3)

11.41 ▲ Ordene cada uno de los siguientes conjuntos de compuestos con respecto a la reactividad S_N1:

(a) $(CH_3)_3C{-}Cl$ (H₃C—C(CH₃)₂—Cl) $C_6H_5C(CH_3)_2Cl$ (H₃C, CH₃, C, Cl sobre anillo de benceno) $CH_3CH_2CH(NH_2)CH_3$

(b) $(CH_3)_3CCl$ $(CH_3)_3CBr$ $(CH_3)_3COH$

(c) $C_6H_5CH_2Br$ $C_6H_5CH(Br)CH_3$ $(C_6H_5)_3CBr$

11.42 ▲ Ordene cada uno de los siguientes conjuntos de compuestos con respecto a la reactividad S_N2:

(a) $(CH_3)_3C{-}Cl$ $CH_3CH_2CH_2Cl$ $CH_3CH_2CH(Cl)CH_3$

(b) $CH_3CH(CH_3)CH(Br)CH_3$ $CH_3CH(CH_3)CH_2Br$ $CH_3C(CH_3)_2CH_2Br$

(c) $CH_3CH_2CH_2OCH_3$ $CH_3CH_2CH_2OTos$ $CH_3CH_2CH_2Br$

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

11.43 La reacción del siguiente tosilato *S* con ion cianuro genera como producto un nitrilo que también tiene estereoquímica *S*. Explique.

H OTos
C
H_3C CH_2OCH_3 $\xrightarrow{\text{NaCN}}$?

(Estereoquímica *S*)

11.44 Los éteres a menudo pueden ser preparados por la reacción S_N2 de los iones alcóxido, RO^-, con halogenuros de alquilo. Suponga que desea preparar éter metil ciclohexilo. ¿Cuál de las dos posibles rutas mostradas a continuación elegiría? Explique.

O^- + CH_3I

o

I + CH_3O^-

$\longrightarrow$ OCH_3

11.45 En la sección 8.7 vimos que las bromohidrinas se convierten en epóxidos cuando son tratadas con una base. Proponga un mecanismo y utilice flechas curvas para mostrar el flujo de electrones.

HO Br
H C—C CH_3
CH_3 H

$\xrightarrow[\text{Etanol}]{\text{NaOH}}$

O
H C—C H
CH_3 CH_3

11.46 Muestre la estereoquímica del epóxido (véase el problema 11.42) que obtendría por la formación de una bromohidrina a partir del *trans*-2-buteno, seguida por el tratamiento con una base.

11.47 De acuerdo con su respuesta al problema 11.45, ¿qué producto puede esperar cuando se trata el 4-bromo-1-butanol con una base?

$BrCH_2CH_2CH_2CH_2OH$ $\xrightarrow{\text{Base}}$?

11.48 ▲ El siguiente bromuro de alquilo terciario no experimenta una reacción de sustitución nucleofílica por los mecanismos S_N1 o S_N2. Explique.

Br

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

11.49 Además de que no experimenta reacciones de sustitución, el bromuro de alquilo mostrado en el problema 11.48 tampoco experimenta una reacción de eliminación cuando se trata con una base. Explique.

11.50 El tosilato de (2*R*,3*S*)-3-fenil-2-butanol experimenta una eliminación E2 cuando se le trata con etóxido de sodio para producir el (*Z*)-2-fenil-2-buteno. Explique utilizando proyecciones de Newman.

$CH_3CHCHCH_3$ (OTos) $\xrightarrow{Na^+ \; ^-OCH_2CH_3}$ $CH_3C{=}CHCH_3$

11.51 De acuerdo con su respuesta al problema 11.50, ¿cuál alqueno, *E* o *Z*, esperaría de una reacción E2 en el tosilato del (2*R*,3*R*)-3-fenil-2-butanol? ¿Qué alqueno resultaría de la reacción E2 de los tosilatos (2S,3R) y en el (2*S*,3*S*)? Explique.

11.52 ¿Cómo puede explicar el hecho de que el *trans*-1-bromo-2-metilciclohexano produce el producto de eliminación antiZaitsev 3-metilciclohexeno cuando se le trata con una base?

$\xrightarrow{KOH}$

***trans*-1-Bromo-2-metilciclohexano** **3-Metilciclohexeno**

11.53 Prediga el (los) producto(s) de la siguiente reacción, indicando la estereoquímica donde sea necesario.

$\xrightarrow[Etanol]{H_2O}$?

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

11.54 El metabolismo de la *S*-adenosilhomocisteína (sección 11.6) involucra la siguiente secuencia. Proponga un mecanismo para el segundo paso.

S-Adenosilhomocisteína —(NAD⁺ → NADH, H⁺)→ [intermediario cetónico] —(:Base)→ Homocisteína + [Adenina, H_2C=…]

S-Adenosilhomocisteína

Homocisteína

11.55 La reacción del yodoetano con CN^- produce una pequeña cantidad de *isonitrilo,* $CH_3CH_2N{\equiv}C$, junto con el nitrilo $CH_3CH_2C{\equiv}N$ como producto principal. Escriba las estructuras de electrón-punto para ambos productos, asigne cargas formales a medida que sea necesario y proponga mecanismos para explicar su formación.

11.56 ▲ Los alquinos pueden prepararse por la deshidrohalogenación de halogenuros vinílicos en una reacción que es esencialmente un proceso E2. Al estudiar la estereoquímica de esta eliminación, se encontró que el ácido (*Z*)-2-cloro-2-butenodioico reacciona 50 veces más rápido que el isómero *E* correspondiente. ¿Qué conclusión puede deducir acerca de la estereoquímica de las eliminaciones en los halogenuros vinílicos? ¿Cómo compararía este resultado con las eliminaciones de los halogenuros de alquilo?

$$HO_2C-C(H){=}C(Cl)-CO_2H \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ Na^+\ {}^-NH_2} HO_2C-C{\equiv}C-CO_2H$$

11.57 El (*S*)-2-butanol se racemiza lentamente al dejarlo en presencia de ácido sulfúrico diluido. Explique.

$CH_3CH_2CH(OH)CH_3$ **2-Butanol**

11.58 La reacción de HBr con (*R*)-3-metil-3-hexanol da lugar al 3-bromo-3-metilhexano racémico. Explique.

$CH_3CH_2CH_2C(OH)(CH_3)CH_2CH_3$ **3-Metil-3-hexanol**

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

11.59 Cuando se trata el 1-bromo-2-deuterio-2-feniletano con una base fuerte se obtiene una mezcla de feniletilenos deuterados y no deuterados en una relación aproximada 7 : 1. Explique.

$(CH_3)_3CO^-$

Proporción 7 : 1

11.60 ▲ Proponga una estructura para un halogenuro de alquilo que únicamente dé (*E*)-3-metil-2-fenil-2-penteno en la eliminación E2. Asegúrese de indicar la estereoquímica.

11.61 Una etapa en el ciclo de la urea para eliminar el amoniaco del cuerpo es la conversión del succinato de arginina en aminoácido arginina más fumarato. Proponga un mecanismo para la reacción y muestre la estructura de la arginina.

:Base → **Arginina** +

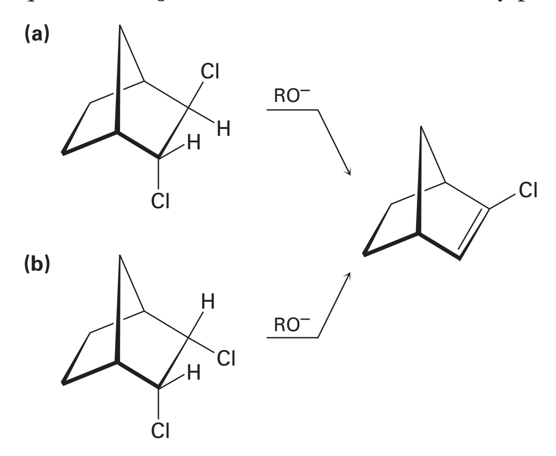
Succinato de arginina **Fumarato**

11.62 Aunque se prefiere la geometría periplanar anti para las reacciones E2, ésta no es absolutamente necesaria. El compuesto deuterado de bromo mostrado aquí reacciona con una base fuerte para producir un alqueno no deuterado. Obviamente, ha ocurrido una eliminación sin. Haga un modelo del reactivo y explique el resultado.

Base

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

11.63 De acuerdo con su respuesta al problema 11.62, explique por qué uno de los siguientes isómeros experimenta una reacción E2 aproximadamente 100 veces más rápido que el otro. ¿Cuál isómero es más reactivo y por qué?



11.64 Los ésteres metílicos (RCO_2CH_3) experimentan una reacción de ruptura para producir iones carboxilato más yodometano cuando se calientan con LiI en dimetilformamida:

$$C_6H_{11}\text{–}C(=O)OCH_3 \xrightarrow[\text{DMF}]{\text{LiI}} C_6H_{11}\text{–}C(=O)O^- \; Li^+ \;+\; CH_3I$$

Se ha obtenido la siguiente evidencia: (1) la reacción es mucho más rápida en DMF que en etanol. (2) El éster etílico correspondiente ($RCO_2CH_2CH_3$) se rompe aproximadamente 10 veces más lentamente que el éster metílico. Proponga un mecanismo para la reacción. ¿Qué otros tipos de evidencia experimental puede obtener para apoyar su hipótesis?

11.65 La reacción del 1-clorooctano con $CH_3CO_2^-$ para dar acetato de octilo se acelera enormemente al añadir una pequeña cantidad de ion yoduro. Explique.

11.66 El compuesto **X** es ópticamente inactivo y tiene la fórmula $C_{16}H_{16}Br_2$. Cuando se trata de una base fuerte, **X** da el hidrocarburo **Y**, $C_{16}H_{14}$. El compuesto **Y** absorbe 2 equivalentes de hidrógeno cuando se reduce sobre un catalizador de paladio y reacciona con ozono para dar dos fragmentos. Un fragmento, **Z**, es un aldehído de fórmula C_7H_6O. El otro fragmento es glioxal $(CHO)_2$. Escriba las reacciones involucradas y sugiera estructuras para **X**, **Y** y **Z**. ¿Cuál es la estereoquímica de **X**?

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

11.67 Cuando se trata aun alcohol primario con cloruro de *p*-toluensulfonilo a temperatura ambiente en presencia de una base orgánica como la piridina, se forma un tosilato. Cuando se realiza la misma reacción a una temperatura mayor, se forma con frecuencia un cloruro de alquilo. Explique.

CH_2OH TosCl / Piridina, 60 °C → CH_2Cl

11.68 Las reacciones S_N2 ocurren con la inversión de la configuración y las reacciones S_N1 suceden con racemización. Sin embargo, la siguiente reacción de sustitución ocurre con *retención* completa de la configuración. Proponga un mecanismo.

Br H H_3C C C OH O → 1. 1% NaOH, H_2O 2. H_3O^+ → HO H H_3C C C OH O

11.69 Proponga un mecanismo para la siguiente reacción, una etapa importante en la síntesis de proteínas en el laboratorio.

H_3C CH_3 O H_3C C O C N R H → CF_3CO_2H → H_3C C=CH_2 H_3C + [O HO C N R H]

11.70 El aminoácido metionina se forma por una reacción de metilación de la homocisteína con *N*-metiltetrahidrofolato. Se ha probado la estereoquímica de la reacción al efectuar la transformación utilizando un donador con un "grupo metilo quiral" que contiene isótopos de hidrógeno protio (H), deuterio (D) y tritio (T). ¿La reacción de metilación ocurre con inversión o con retención de la configuración?

HS CO_2^- $H_3\overset{+}{N}$ H **Homocisteína** → Sintasa metionina → H C S CO_2^- D T $H_3\overset{+}{N}$ H **Metionina**

T H C D O H N N NHAr H_2N N H + H N

***N*-Metiltetrahidrofolato** **Tetrahidrofolato**

11.71 Las aminas se convierten en alquenos por un proceso de dos etapas llamado *eliminación de Hoffman*. La reacción S_N2 de la amina con un exceso de CH_3I en la primera etapa produce un intermediario que experimenta una reacción E2 cuando se le trata con un óxido de plata como base. Por ejemplo, la pentilamina produce 1-penteno. Proponga una estructura para el intermediario y explique por qué experimenta una eliminación rápidamente.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2 \xrightarrow[\text{2. } Ag_2O,\ H_2O]{\text{1. Exceso } CH_3I} CH_3CH_2CH_2CH{=}CH_2$$

11.72 El medicamento antipsicótico flupentixol se prepara según el esquema siguiente:

A + B ⟶ C (HO, N, N, OCH_2Ph) $\xrightarrow[\text{2. Mg, éter}]{\text{1. } SOCl_2}$ D

D + E (CF_3, O, S) ⟶ F ⟶ Flupentixol (OH, N, N, CF_3, S)

Flupentixol

(a) ¿Cuál cloruro de alquilo **B** reacciona con la amina **A** para formar **C**?

(b) El compuesto **C** se trata con $SOCl_2$, y el producto se deja reaccionar con el metal magnesio para dar un reactivo de Grignard **D**. ¿Cuál es la estructura de **D**?

(c) En la sección 19.7 veremos que añadir reactivos de Grignard a las cetonas, tales como **E**, produce alcoholes terciarios, como **F**. Debido al centro de quiralidad recién creado, el compuesto **F** existe como un par de enantiómeros. Dibújelos y asigne configuración *R*,*S*.

(d) Dos estereoisómeros de flupentixol se formaron posteriormente a partir de **F**, pero sólo se muestra uno. Dibuje el otro isómero e identifique el tipo de estereoisomerismo.

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

12

Más de un millar de compuestos químicos diferentes han sido aislados del café. Sus estructuras fueron determinadas mediante diferentes técnicas espectroscópicas.

Determinación de la estructura: espectrometría de masas y espectroscopía de infrarrojo

Cada vez que se efectúa una reacción, los productos deben ser identificados y cada vez que un nuevo compuesto se encuentra en la naturaleza, su estructura debe ser determinada. La determinación de la estructura de un compuesto orgánico fue una tarea difícil y un proceso laborioso hasta mediados del siglo XX, pero poderosas técnicas e instrumentos especializados están disponibles de forma rutinaria para simplificar el problema. En este capítulo y los dos siguientes, vamos a ver cuatro de estas técnicas: espectrometría de masas (EM), espectroscopía de infrarrojo (IR), espectroscopía de ultravioleta (UV) y la espectroscopía por resonancia magnética nuclear (RMN), y veremos el tipo de información que se puede obtener de cada una.

Espectrometría de masas	¿Cuál es la masa molecular y la fórmula?
Espectroscopía de infrarrojo	¿Qué grupos funcionales están presentes?
Espectroscopía de ultravioleta	¿Está presente un sistema de electrones π conjugado?
Espectroscopía de resonancia magnética nuclear	¿Cuál es la estructura carbono-hidrógeno?

¿Por qué este capítulo? Encontrar las estructuras de nuevas moléculas, ya sean pequeñas sintetizadas en el laboratorio o de proteínas y ácidos nucleicos grandes encontradas en los organismos vivos, es primordial en el desarrollo de la química y la bioquímica. Sólo podemos estudiar de manera superficial la determinación de la estructura en este libro, pero después de leer éste y los siguientes dos capítulos debería tener una buena idea del intervalo de las técnicas estructurales disponibles y de cómo y cuándo se utiliza cada una.

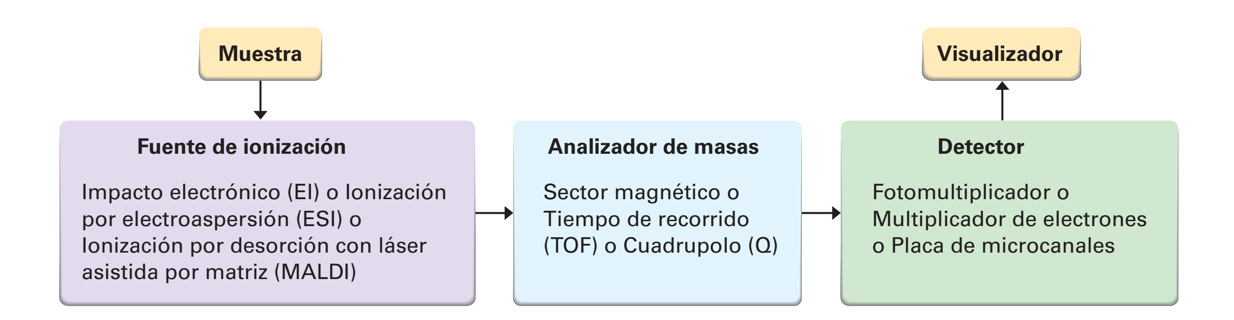
12.1 Espectrometría de masas de moléculas pequeñas: instrumentos de sector magnético

En su definición más sencilla, la **espectrometría de masas (EM)** es una técnica para medir la masa y, por tanto, la masa molecular (MM) de una molécula. Además, con

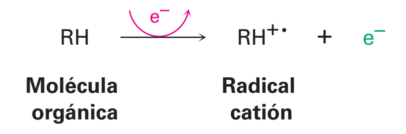
OWL Ingrese a OWL para Química orgánica en **www.cengage.com/owl** para ver tutoriales y simulaciones, desarrollar habilidades para resolver problemas y una completa asignación de tareas en línea por parte de su profesor.

frecuencia es posible obtener información estructural acerca de las moléculas al medir las masas de los fragmentos producidos cuando se rompen las moléculas.

Están disponibles más de 20 tipos diferentes de espectrómetros de masas que dependen de la aplicación prevista, pero todos tienen tres partes básicas: una *fuente de ionización* en la que se les da una carga eléctrica a las moléculas, un *analizador de masas* en el que se separan los iones por su relación de masa a carga (m/z) y un *detector* en el que se registran los iones separados.



Quizás el espectrómetro de masas más común utilizado para propósitos rutinarios en el laboratorio, es el instrumento con impacto electrónico y con sector magnético mostrado esquemáticamente en la **figura 12.1**. En la fuente de ionización se evapora una pequeña cantidad de la muestra, donde ésta es bombardeada por un flujo de electrones de alta energía. Puede variarse la energía del haz de electrones pero por lo regular es de 70 electrón volts (eV), o 6700 kJ/mol. Cuando un electrón de alta energía golpea una molécula orgánica, desprende un electrón de valencia de la molécula, produciendo un *radical catión*; *catión* porque la molécula pierde un electrón y tiene ahora una carga positiva; *radical* porque la molécula tiene ahora un número impar de electrones.



El bombardeo electrónico transfiere tanta energía que la mayor parte de los radicales catión se fragmentan después de la formación. Salen despedidos por la acción de un campo electrónico y lo fragmenta en pedazos más pequeños, algunos de los cuales retienen la carga positiva y algunos de los cuales son neutros. Los fragmentos fluyen a través de una tubería curvada en un campo magnético poderoso, el cual los desvía a diferentes rutas de acuerdo con su relación de masa a carga (m/z). Los fragmentos neutros no son desviados por el campo magnético y se pierden en las paredes de la tubería, pero los fragmentos cargados positivamente son registrados por el detector en el espectrómetro de masas, el cual los registra en forma de picos en las distintas relaciones de m/z. Dado que por lo regular es 1 el número de cargas z en cada ion, el valor de m/z de cada ion es sencillamente su masa m. Pueden analizarse masas de hasta aproximadamente 2500 unidades de masa atómica (uma).

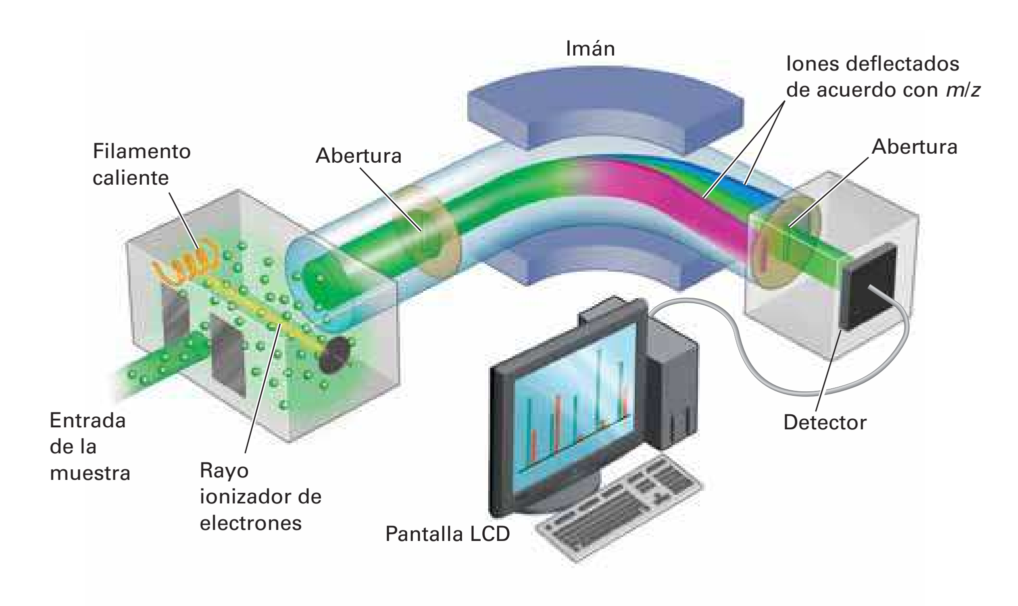


Figura 12.1 Esquema de un espectrómetro de masas de ionización con electrones y sector magnético. Las moléculas se ionizan al colisionar contra electrones de alta energía, causando que se fragmenten algunas de las moléculas. El paso de los fragmentos cargados a través de un campo magnético los separa de acuerdo con sus masas.

El **espectro de masas** de un compuesto se representa típicamente como una gráfica de barras con las masas (valores m/z) en el eje x, y la intensidad, o abundancia relativa de los iones de cierta relación m/z que llega al detector, en el eje y. Al pico más alto, que se le asigna una intensidad del 100 por ciento, se llama **pico base** y el pico que corresponde al radical catión sin fragmentar se llama **pico principal** o *ion molecular* (M^+). La **figura 12.2** muestra el espectro de masas del propano.

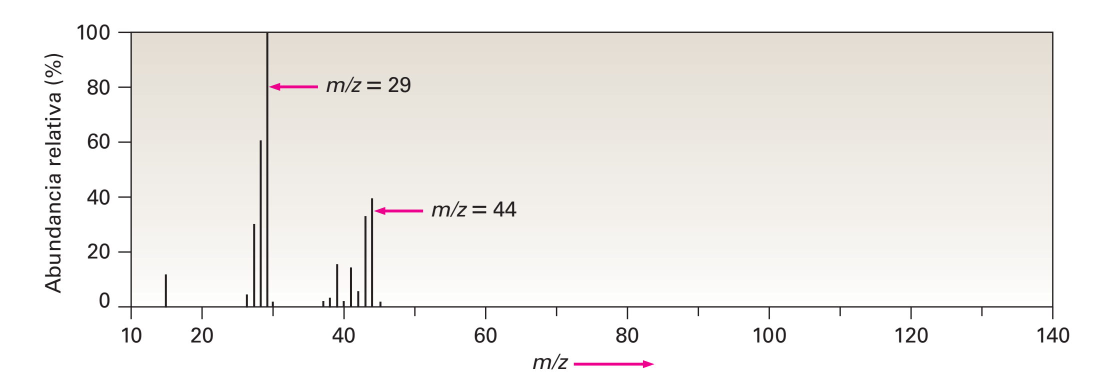


Figura 12.2 Espectro de masas del propano (C_3H_8; MM= 44).

Por lo regular, los patrones de la fragmentación espectral de masas son complejos, y con frecuencia el ion molecular no es el pico base. Por ejemplo, el espectro de masas del propano en la figura 12.2 muestra un ion molecular de $m/z = 44$, que es sólo casi el 30% de la altura del pico base de $m/z = 29$. Además, están presentes varios otros iones fragmentados.

12.2 Interpretación de los espectros de masas

¿Qué tipos de información podemos obtener de un espectro de masas? Ciertamente la información más obvia es la masa molecular, la cual puede ser invaluable por sí misma; por ejemplo, si nos dieran muestras de hexano (MM = 86), 1-hexeno (MM = 84) y 1-hexino (MM = 82), la espectrometría de masas los distinguiría fácilmente.

Algunos instrumentos, llamados *espectrómetros de masas de doble enfoque*, tienen tanta resolución que proveen mediciones de masas exactas con una precisión de 5 ppm, o de alrededor de 0.0005 uma, haciendo posible distinguir entre dos fórmulas con la misma masa nominal; por ejemplo, el C_5H_{12} y el C_4H_8O tienen una MM = 72, pero difieren ligeramente más allá del punto decimal: el C_5H_{12} tiene una masa exacta de 72.0939 uma, mientras que el C_4H_8O tiene una masa exacta de 72.0575 uma. Un instrumento con mayor resolución puede distinguirlos fácilmente; sin embargo, nótese que las mediciones de la masa exacta se refieren a las moléculas con composiciones isotópicas específicas; por tanto, se mide la suma de las masas atómicas exactas de los isótopos específicos en una molécula —1.00783 uma para ^{1}H, 12.00000 uma para ^{12}C, 14.00307 uma para ^{14}N, 15.99491 uma para ^{16}O, y así sucesivamente—, en lugar de la suma de las masas atómicas promedio que se encuentran en una tabla periódica.

Desafortunadamente, no todos los compuestos muestran un ion molecular en su espectro de masas. Aunque por lo regular M^+ es fácil de identificar si es abundante, algunos compuestos, como el 2,2-dimetilpropano, se fragmentan tan fácilmente que no se observa el ion molecular **(figura 12.3)**. En tales casos, los métodos de ionización "suaves" alternativos que no utilizan bombardeo de electrones pueden prevenir o minimizar la fragmentación.

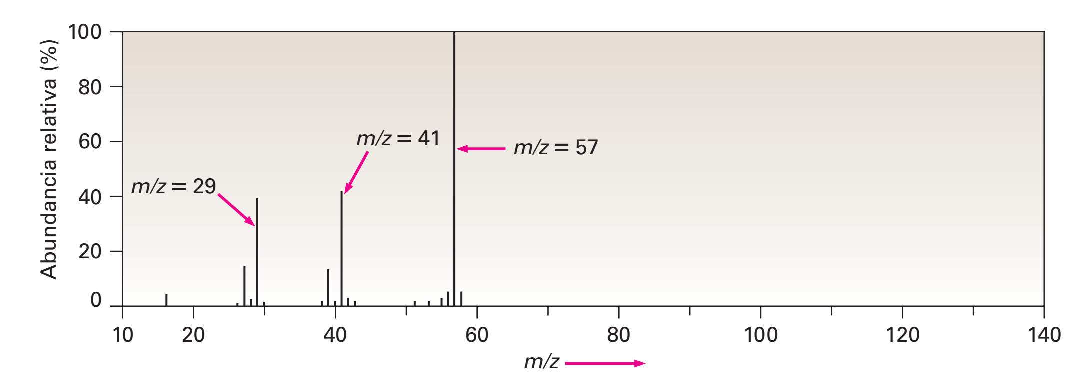


Figura 12.3 Espectro de masas del 2,2-dimetilpropano (C_5H_{12}; MM = 72). No se observan iones moleculares cuando se utiliza ionización de impacto electrónico. (¿Cuál es la estructura y la fórmula del pico M^+ en m/z = 57?)

Conocer la masa molecular permite limitar enormemente las opciones de la fórmula molecular; por ejemplo, si el espectro de masas de un compuesto desconocido muestra un ion molecular en m/z = 110, es probable que la fórmula molecular sea C_8H_{14}, $C_7H_{10}O$, $C_6H_6O_2$ o $C_6H_{10}N_2$. Siempre existe un número de fórmulas moleculares posibles para todas las masas moleculares con excepción de las más bajas; los programas de computadora fácilmente pueden generar una lista de opciones.

Otro punto acerca de la espectrometría de masas, apreciable en el espectro del propano observable en el espectro de los dos propanos (figura 12.2) y el 2,2-dimetilpropano (figura 12.3), es que el pico para el ion molecular no está en el valor m/z más alto. También hay un pequeño pico en M + 1 debido a la presencia de isótopos diferentes en las moléculas. Aunque el ^{12}C es el isótopo de carbono más abundante, también está presente una pequeña cantidad (abundancia natural de 1.10%) de ^{13}C. Por tanto, es probable que un cierto porcentaje de las moléculas analizadas en el espectrómetro de masas contengan un átomo de ^{13}C, dando origen al pico observado en M + 1. Además, está presente una pequeña cantidad de ^{2}H (deuterio, abundancia natural de 0.015%), haciendo otra contribución al pico en M + 1.

La espectrometría de masas sería útil aun si la masa molecular y la fórmula fueran la única información que pudiera obtenerse, pero de hecho, ofrece mucho más. Por una parte, el espectro de masas de un compuesto sirve como un tipo de "huella digital molecular". Cada compuesto orgánico se fragmenta en una manera única, dependiendo de su estructura, y es pequeña la probabilidad de que dos compuestos tengan espectros de masas idénticos. Por tanto, a veces es posible identificar un compuesto desconocido por comparación, basada en computadora, de su espectro de masas con uno de los más de 592,000 espectros de masa registrados en una base de datos llamada *Registro de datos espectrales de masas*.

También es posible obtener información estructural acerca de una molécula interpretando su patrón de fragmentación, la cual ocurre cuando el radical catión de alta energía sale despedido por la ruptura espontánea de un enlace químico. Uno de los dos fragmentos retiene la carga positiva y es un carbocatión, mientras que el otro fragmento es un radical neutro.

Como cabría esperar, con frecuencia la carga positiva permanece con el fragmento que tiene mejor capacidad para estabilizarlo; en otras palabras, con frecuencia se forma un carbocatión relativamente establece durante la fragmentación, por ejemplo, el 2,2-dimetilpropano tiende a fragmentarse de tal manera que la carga positiva permanece con el grupo *ter*-butilo, por lo que el 2,2-dimetilpropano tiene un pico base en m/z = 57, que corresponde a $C_4H_9^+$ (figura 12.3).

$$\left[H_3C-\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{C}}-CH_3 \right]^{+\cdot} \longrightarrow H_3C-\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{C^+}} \; + \; \cdot CH_3$$

$m/z = 57$

Debido a que por lo regular los patrones de fragmentación espectral de masas son complejos, con frecuencia es difícil asignar estructuras a los iones fragmentados. La mayor parte de los hidrocarburos se fragmentan de varias maneras, tal como muestra el espectro de masas del hexano en la **figura 12.4**. El espectro del hexano muestra un ion molecular moderadamente abundante en m/z = 86 y iones fragmentados en m/z = 71, 57, 43 y 29. Dado que todos los enlaces carbono-carbono del hexano son similares electrónicamente, se rompen en un grado similar, dando origen a la mezcla de iones observada.

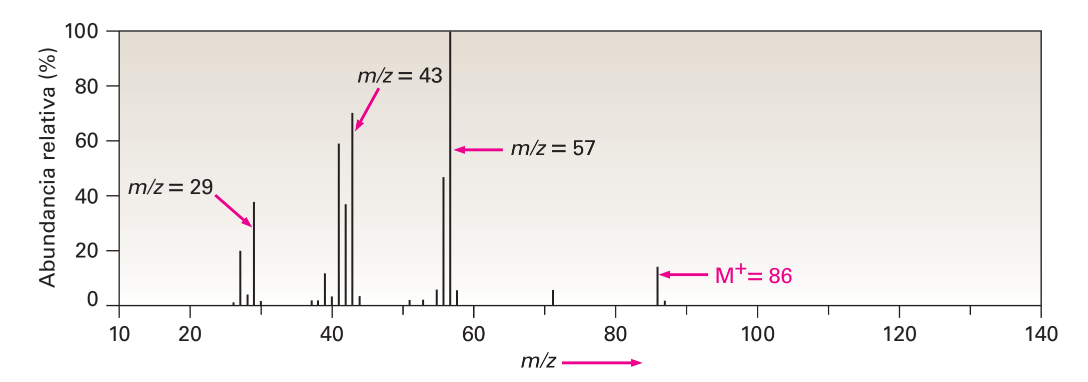


Figura 12.4 Espectro de masas del hexano (C_6H_{14}; MM = 86). El pico base está en m/z = 57 y están presentes otros iones numerosos.

La **figura 12.5** muestra cómo pueden surgir los fragmentos del hexano. La pérdida de un radical metilo del radical catión del hexano (M^+ = 86) da origen a un fragmento de masa 71; la pérdida de un radical etilo explica un fragmento de masa 57; la pérdida de un radical propilo justifica un fragmento de masa 43; y la pérdida de un radical butilo es responsable de un fragmento de masa 29. Con habilidad y práctica, a veces

es posible analizar el patrón de fragmentación de un compuesto desconocido y trabajar hacia atrás a una estructura que sea compatible con la información.

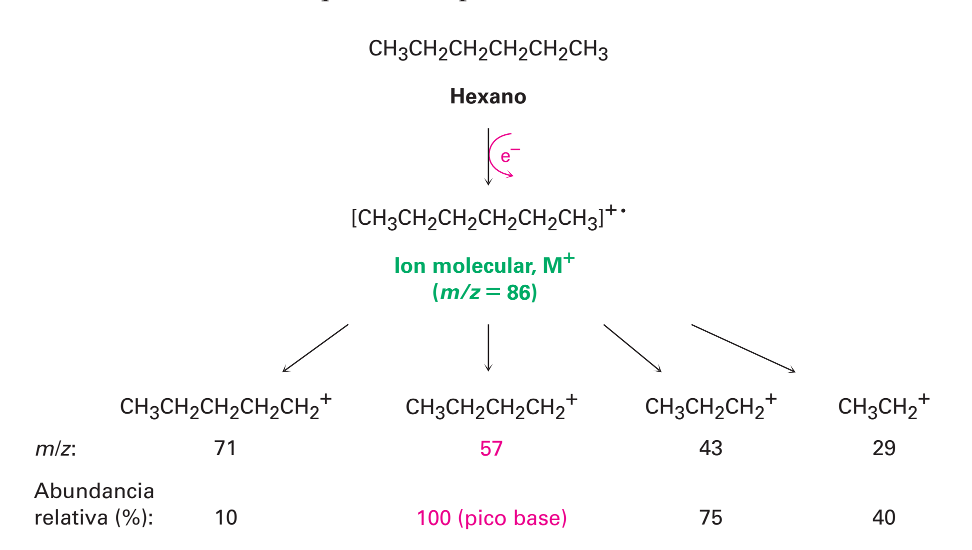


Figura 12.5 Fragmentación del hexano en un espectrómetro de masas.

En la siguiente sección y en los últimos capítulos veremos que los grupos funcionales específicos, como alcoholes, cetonas, aldehídos y aminas, muestran tipos específicos de fragmentaciones espectrales de masas que pueden interpretarse para proveer información estructural.

Utilización de espectros de masas para identificar compuestos

Ejemplo resuelto 12.1

Suponga que tiene dos muestras sin etiquetar, una de metilciclohexano y la otra de etilciclopentano. ¿Cómo puede utilizar la espectrometría de masas para diferenciarlos? En la **figura 12.6** se muestran los espectros de masas de ambos.

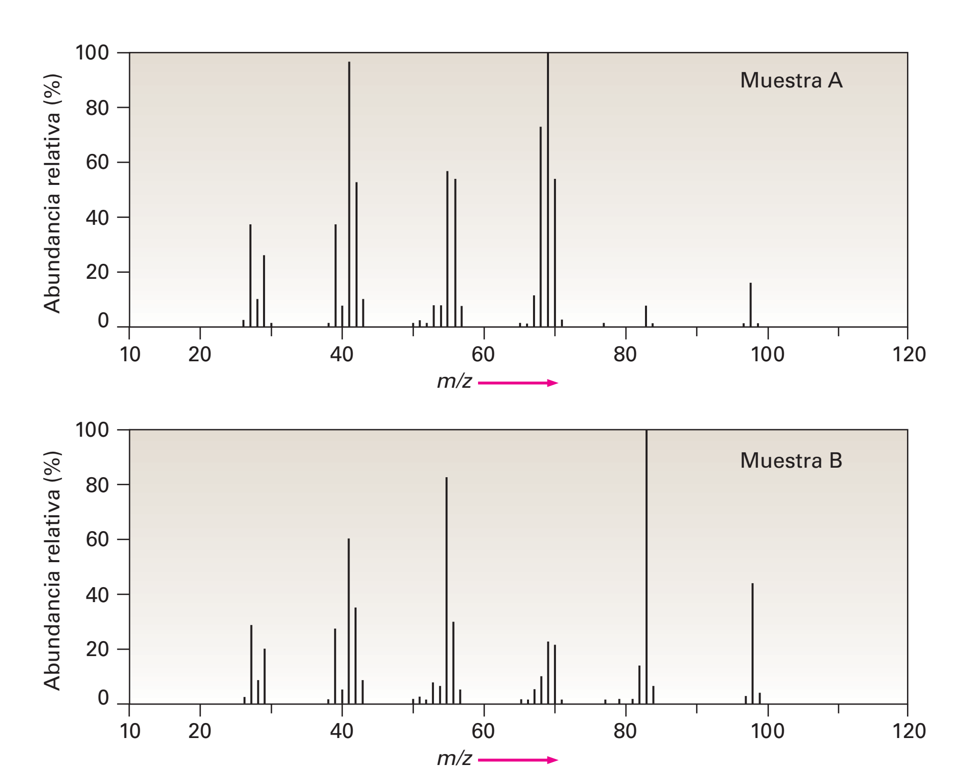


Figura 12.6 Espectros de masas de las muestras sin etiquetar **A** y **B** para el ejemplo resuelto 12.1.

Estrategia

Observe las estructuras posibles y decida sobre cómo difieren. Piense acerca de cómo cualquiera de estas diferencias en la estructura pueden dar origen a las diferencias en los espectros de masas; por ejemplo, el metilciclohexano tiene un grupo $-CH_3$ y el etilciclopentano tiene un grupo $-CH_2CH_3$, los cuales deben afectar los patrones de fragmentación.

Solución

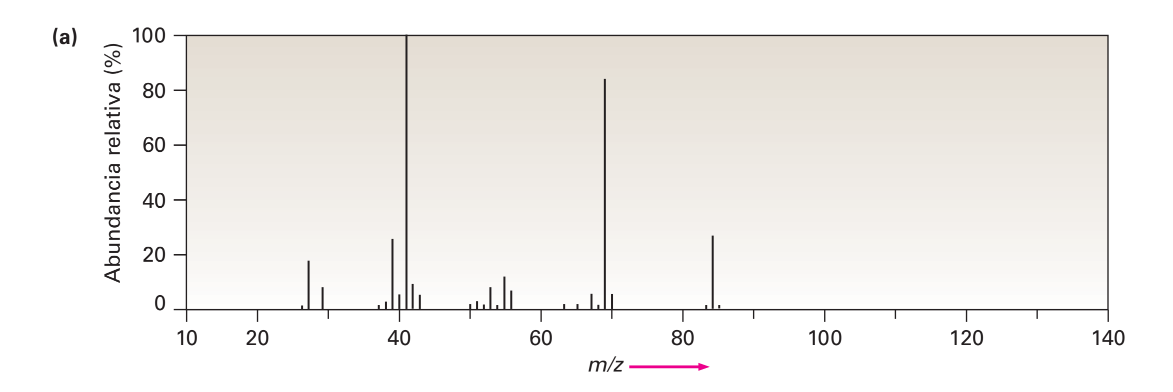
Ambos espectros de masas muestran iones moleculares en $M^+ = 98$, que corresponde a C_7H_{14}, pero difieren en sus patrones de fragmentación. La muestra **A** tiene su pico base en $m/z = 69$ que corresponde a la pérdida de un grupo CH_2CH_3 (29 unidades de masa); pero **B** tiene un pico más bien pequeño en $m/z = 83$, que corresponde a la pérdida de un grupo CH_3 (15 unidades de masa), pero la muestra **A** únicamente tiene un pico pequeño en $m/z = 69$. La muestra **B** muestra un pico base en $m/z = 83$, corresponde a la pérdida de un grupo CH_3 (15 unidades de masa), pero la muestra **A** tiene sólo un pico pequeño a $m/z = 83$, por lo que podemos estar razonablemente seguros de que **A** es el etilciclopentano y **B** es el metilciclohexano.

Problema 12.1

La hormona sexual masculina testosterona contiene C, H y O y tiene una masa de 288.2089 uma determinada por un espectrómetro de masas de alta resolución. ¿Cuál es la fórmula molecular probable de la testosterona?

Problema 12.2

En la **figura 12.7** se muestran dos espectros de masas. Un espectro es del 2-metil-2-penteno; el otro es del 2-hexeno. ¿Cuál es cuál? Explique.



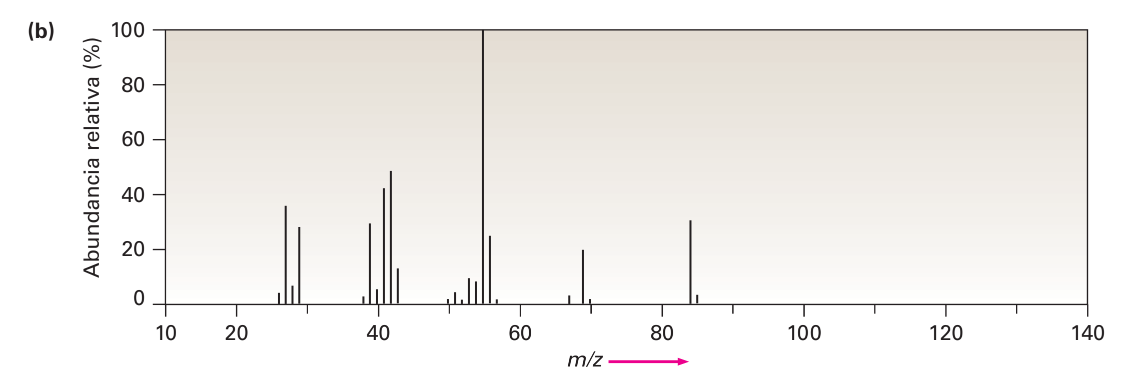


Figura 12.7 Espectros de masas para el problema 12.2.

12.3 Espectrometría de masas de algunos grupos funcionales comunes

A medida que se trate cada grupo funcional en capítulos futuros, se describirán las características de las fragmentaciones espectrales de masas de tal grupo, aunque indicaremos como vistazo previo algunas características que distinguen a varios grupos funcionales comunes.

Alcoholes

Los alcoholes experimentan fragmentación en el espectrómetro de masas por dos vías: *ruptura* α y *deshidratación*. En la vía de la ruptura α, se rompe un enlace C−C cercano al grupo hidroxilo, lo que produce un radical neutro más un catión estabilizado por resonancia que contiene oxígeno.

$$\left[RCH_2-C-OH\right]^{+\cdot} \xrightarrow{\text{Ruptura } \alpha} RCH_2\cdot + \left[:\ddot{O}H-C^+ \longleftrightarrow {}^+\ddot{O}H=C\right]$$

En la vía de la deshidratación, se elimina agua, produciendo un catión radical alqueno con una masa 18 unidades menos que el M^+.

$$\left[H-C-C-OH\right]^{+\cdot} \xrightarrow{\text{Deshidratación}} H_2O + \left[C=C\right]^{+\cdot}$$

Aminas

Las aminas alifáticas experimentan una ruptura α característica en el espectrómetro de masas, similar a la observada para los alcoholes. Se rompe un enlace C−C cercano al átomo de nitrógeno produciendo un radical alquilo y un catión estabilizado por resonancia que contiene nitrógeno.

$$\left[RCH_2-C-NR_2\right]^{+\cdot} \xrightarrow{\text{Ruptura } \alpha} RCH_2\cdot + \left[:NR_2-C^+ \longleftrightarrow {}^+NR_2=C\right]$$

Compuestos carbonílicos

Las cetonas y los aldehídos que tienen un hidrógeno en un carbono a tres átomos del grupo carbonilo experimentan una ruptura de masas espectrales característica llamada *rearreglo de McLafferty.* El átomo de hidrógeno se transfiere al oxígeno carbonílico, también se rompe un enlace C−C y se produce un fragmento de alqueno neutro, y la carga permanece con el fragmento que contiene oxígeno.

$$\left[H-C-C-C-C(=O)-R\right]^{+\cdot} \xrightarrow{\text{Rearreglo de McLafferty}} C=C + \left[C=C(-O-H)\right]^{+\cdot}$$

Además con frecuencia las cetonas y los aldehídos experimentan la ruptura α del enlace entre el grupo carbonilo y el carbono vecino. La ruptura α produce un radical neutro y un catión acilo estabilizado por resonancia.

$$\left[R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R'\right]^{+\cdot} \xrightarrow{\text{Ruptura } \alpha} R\cdot \; + \; \left[:O{=}C^{+}-R' \longleftrightarrow :O^{+}{\equiv}C-R'\right]$$

Ejemplo resuelto 12.2 Identificación de los patrones de fragmentación en un espectro de masas

En la **figura 12.8** se muestra el espectro de masas del 2-metil-3-pentanol. ¿Qué fragmentos puede identificar?

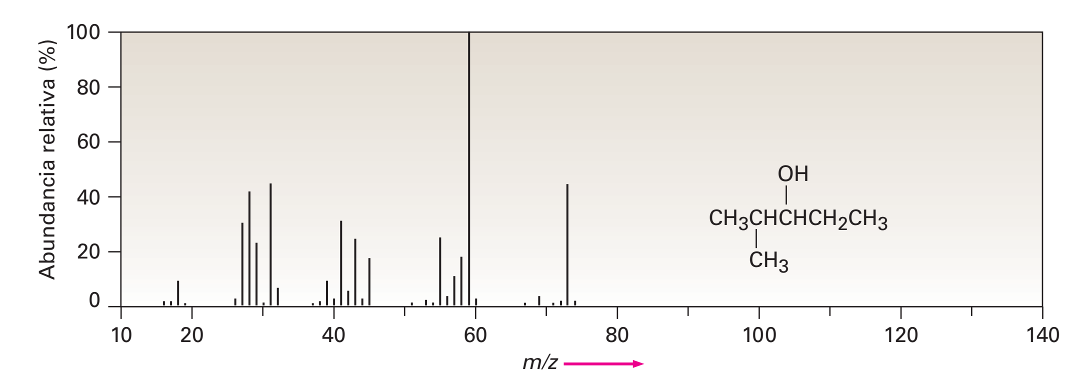


Figura 12.8 Espectro de masas del 2-metil-3-pentanol, ejemplo resuelto 12.2

Estrategia

Calcule la masa del ion molecular e identifique los grupos funcionales en la molécula, luego escriba los procesos de fragmentación que puede esperar y compare las masas de los fragmentos resultantes con los picos presentes en el espectro.

Solución

El 2-metil-3-pentanol, un alcohol de cadena abierta tienen un $M^+ = 102$ y puede esperarse que se fragmente por ruptura α y por deshidratación. Estos procesos conducirían a los iones fragmentados de $m/z = 84$, 73 y 59. De los tres fragmentos esperados, no se observa la deshidratación (no hay pico de $m/z = 84$), pero suceden ambas rupturas α ($m/z = 73$, 59).

Pérdida de C_3H_7 ($M^+ - 43$) por una ruptura α produce un pico de masa 59.

Pérdida de C_2H_5 ($M^+ - 29$) por una ruptura α produce un pico de masa 73.

$M^+ = 102$ OH

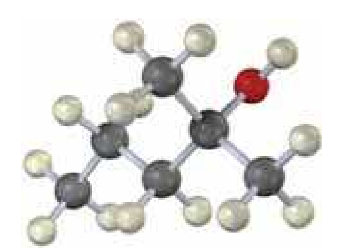
Problema 12.3

¿Cuáles son las masas de los fragmentos cargados producidos en las siguientes vías de ruptura?

(a) Ruptura α de la 2-pentanona ($CH_3COCH_2CH_2CH_3$)
(b) Deshidratación del ciclohexanol (hidroxiciclohexano)
(c) Rearreglo de McLafferty de la 4-metil-2-pentanona [$CH_3COCH_2CH(CH_3)_2$]
(d) Ruptura α de la trietilamina [$(CH_3CH_2)_3N$]

Problema 12.4

Prediga las masas del ion principal y de los fragmentos varios que puede esperar encontrar en el espectro de masas de la siguiente molécula:



12.4 Espectrometría de masas en la química biológica: instrumentos para el tiempo de recorrido (TOF)

La mayor parte de los análisis bioquímicos por EM utilizan ionización por electroaspersión (ESI) o ionización por desorción con láser asistida por matriz (MALDI), unida típicamente a un analizador de masas de tiempo de recorrido (TOF). ESI y MALDI son métodos de ionización "suaves" que producen moléculas cargadas con poca fragmentación aun con muestras biológicas de muy alta masa molecular.

En una fuente ESI se disuelve la muestra en un disolvente polar y se aspersa a través de un tubo capilar de acero. A medida que sale del tubo, se somete a un alto voltaje que causa que se protone al eliminar iones H^+ del disolvente. Se evapora el disolvente volátil, dando moléculas de muestra protonadas variables ($M + H_n{}^{n+}$). En una fuente MALDI, se adsorbe la muestra sobre una matriz de un compuesto apropiado, como el ácido 2,5-dihidroxibenzoico, el cual se ioniza por una ráfaga pequeña de luz láser. El compuesto que sirve de matriz transfiere la energía a la muestra y la protona, formando iones $M + H_n{}^{n+}$.

Siguiendo la formación de iones, se enfocan eléctricamente las moléculas de muestra protonadas variables en un paquete pequeño con una distribución espacial estrecha, y se le da al paquete un golpe repentino de energía por un electrodo acelerador. Dado que se le da la misma energía a cada molécula en el paquete, $E = mv^2/2$, comienza a moverse con una velocidad que depende de la raíz cuadrada de su masa, $v = \sqrt{2E/m}$. Las moléculas más ligeras se mueven más rápido y las moléculas pesadas se mueven más despacio. El analizador, llamado *tubo de deriva,* es simplemente un tubo metálico conectado eléctricamente a tierra dentro del cual las moléculas cargadas diferentemente se separan a medida que se mueven hacia adelante a diferentes velocidades y toman diversas cantidades de tiempo para completar su recorrido.

La técnica TOF es considerablemente más sensible que el sector magnético alternativo, y pueden separarse muestras de proteínas de hasta 100 kilodaltons (100,000 uma) con una exactitud de masa de 3 ppm. La **figura 12.9** muestra un espectro MALDI-TOF de la lisozima en la clara de huevo de gallina, MM =14,306.7578 daltons. (Los bioquímicos usan por lo regular la unidad *dalton*, abreviada Da, en lugar de uma.)

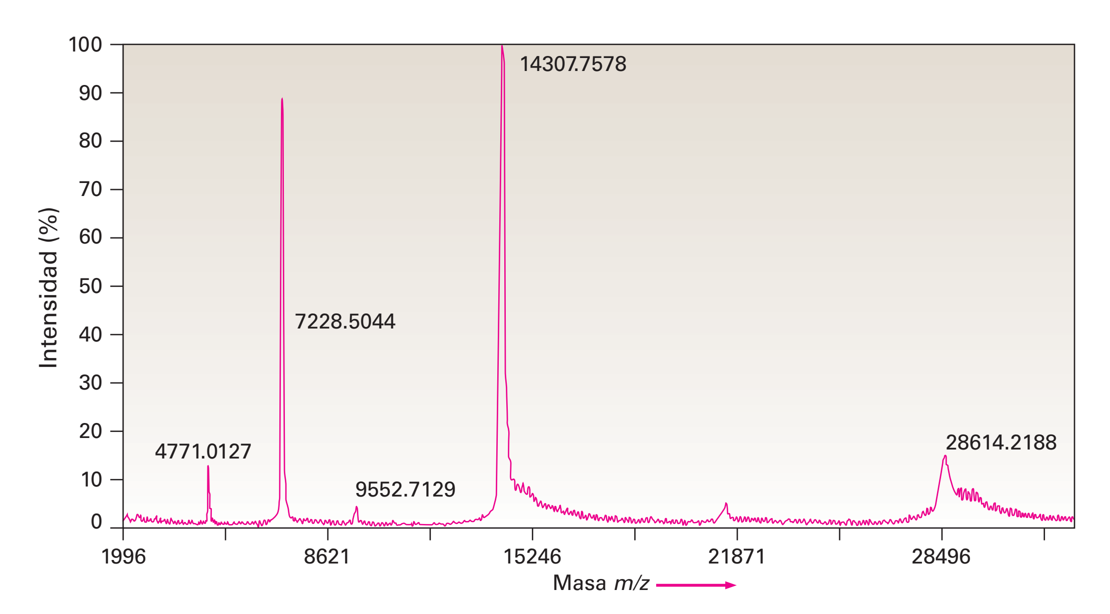


Figura 12.9 Espectro de masas MALDI-TOF de la lisozima en la clara de huevo de gallina. El pico en 14,307.7578 daltons (uma) se debe a la proteína monoprotonada, $M + H^+$, y el pico en 28,614.2188 daltons se debe a una impureza formada por la dimerización de la proteína. Otros picos son varias especies protonadas, $M + H_n{}^{n+}$.

12.5 Espectroscopía y el espectro electromagnético

Las espectroscopías infrarroja, ultravioleta y de resonancia magnética nuclear difieren de la espectrometría de masas en que no son destructivas y en que involucran la interacción de las moléculas con energía electromagnética en lugar de con una fuente de ionización; sin embargo, antes de iniciar el estudio de estas técnicas revisemos brevemente la naturaleza de la energía radiante y del espectro electromagnético.

La luz visible, los rayos X, las microondas, las ondas de radio, y así sucesivamente, son todos tipos diferentes de *radiación electromagnética*. Colectivamente, constituyen el **espectro electromagnético**, que se muestra en la **figura 12.10**, el cual se divide arbitrariamente en regiones, con la región familiar visible representada únicamente por una pequeña porción, de 3.8×10^{-7} m a 7.8×10^{-7} m en longitud de onda. La región visible está flanqueada por las regiones infrarroja y ultravioleta.

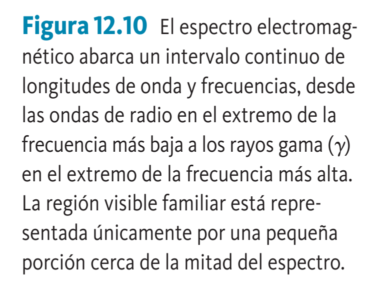
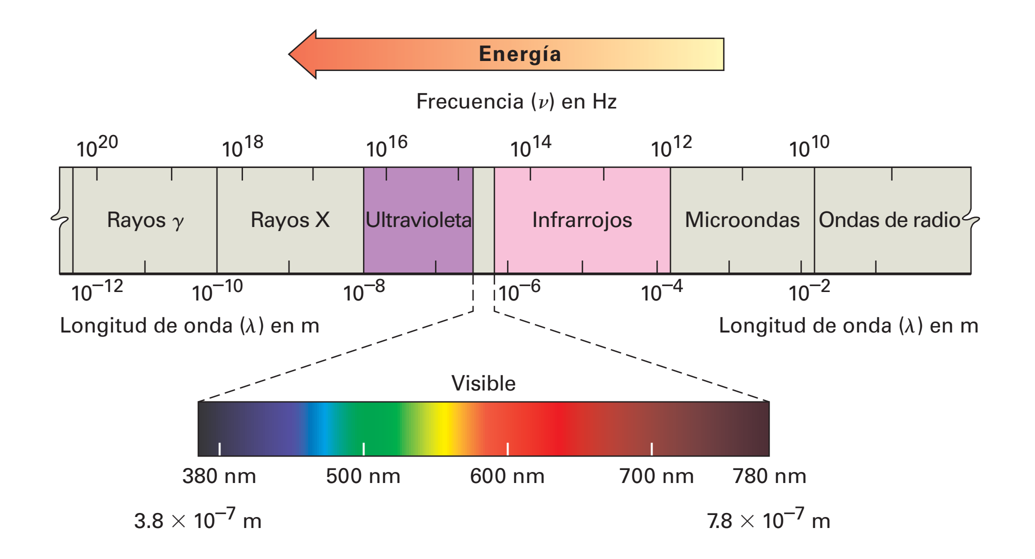


Figura 12.10 El espectro electromagnético abarca un intervalo continuo de longitudes de onda y frecuencias, desde las ondas de radio en el extremo de la frecuencia más baja a los rayos gama (γ) en el extremo de la frecuencia más alta. La región visible familiar está representada únicamente por una pequeña porción cerca de la mitad del espectro.



Con frecuencia se dice que la radiación electromagnética tiene un comportamiento dual. En algunos aspectos, tiene las propiedades de una partícula (llamada *fotón*) y en otros aspectos se comporta como una onda de energía. Como todas las ondas, la radiación electromagnética se caracteriza por una *longitud de onda,* una *frecuencia* y una *amplitud* **(figura 12.11)**. La **longitud de onda**, **λ** (letra griega lambda), es la distancia de un máximo de onda al siguiente. La **frecuencia**, **ν** (letra griega nu), es el número de ondas que pasan por un punto fijo por unidad de tiempo, dado por lo regular en segundos recíprocos (s^{-1}), o **Hertz**, **Hz** (1 Hz = 1 s^{-1}). La **amplitud** es la altura de la onda, medida desde el punto medio al pico. La intensidad de energía radiante, sea un resplandor débil o una luz cegadora, es proporcional al cuadrado de la amplitud de onda.

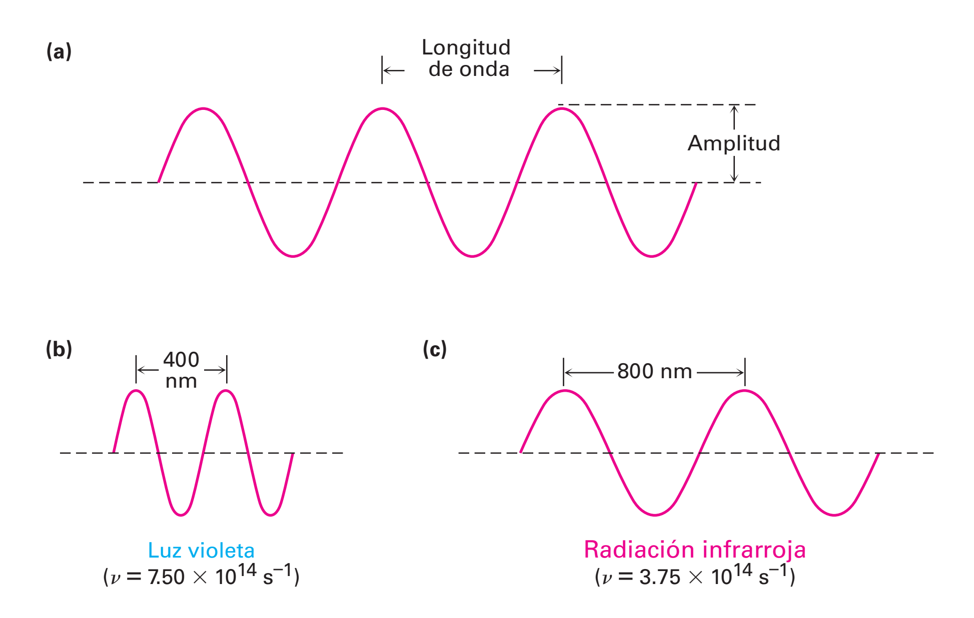


Figura 12.11 Las ondas electromagnéticas se caracterizan por una longitud de onda, una frecuencia y una amplitud. (**a**) La longitud de onda (λ) es la distancia entre dos máximos de onda sucesivos. La amplitud de onda es la altura de la onda medida desde el centro. (**b**)-(**c**) Lo que percibimos como tipos diferentes de radiación electromagnética son simplemente ondas con diferentes longitudes de onda y frecuencias.

Al multiplicar la longitud de onda en metros (m) de una onda por su frecuencia en segundos recíprocos (s^{-1}) da la velocidad de la onda en metros por segundo (m/s). La velocidad del recorrido de toda radiación electromagnética en el vacío es un valor constante, llamado comúnmente "velocidad de la luz" y abreviado como *c*. Su valor numérico está definido exactamente como 2.997 924 58 × 10^8 m/s, redondeado por lo regular a 3.00 × 10^8 m/s.

$$\text{Longitud de onda} \times \text{Frecuencia} = \text{Velocidad}$$

$$\lambda\ (\text{m}) \times \nu\ (\text{s}^{-1}) = c\ (\text{m/s})$$

$$\lambda = \frac{c}{\nu} \quad \text{o} \quad \nu = \frac{c}{\lambda}$$

Al igual que la materia que únicamente viene en unidades discretas llamadas átomos, la energía electromagnética sólo se transmite en cantidades discretas llamadas *cuantos*. La cantidad de energía, ϵ, que corresponde a 1 cuanto de energía (1 fotón) de una frecuencia dada, ν, se expresa por la ecuación de Planck

$$\varepsilon = h\nu = \frac{hc}{\lambda}$$

donde h = constante de Planck (6.62 × 10^{-34} J · S = 1.58 × 10^{-34} cal · s).

La ecuación de Planck indica que la energía de un fotón dado varía *directamente* con su frecuencia ν pero *inversamente* con su longitud de onda λ. Las frecuencias altas y longitudes de onda cortas corresponden a una radiación de alta energía como los rayos gamma; las frecuencias bajas y longitudes de onda largas corresponden a radiaciones de baja energía como las ondas de radio. Al multiplicar ϵ por el número de Avogadro N_A da la misma ecuación en unidades más familiares, donde E representa la energía del número de Avogadro (un "mol") de fotones de longitud de onda λ:

$$E = \frac{N_A hc}{\lambda} = \frac{1.20 \times 10^{-4} \text{ kJ/mol}}{\lambda \text{ (m)}} \quad \text{o} \quad \frac{2.86 \times 10^{-5} \text{ kcal/mol}}{\lambda \text{ (m)}}$$

Cuando se expone un compuesto orgánico a un haz de radiación electromagnética, absorbe energía de algunas longitudes de onda pero pasa, o transmite, energía de otras longitudes de onda. Si irradiamos la muestra con energía de varias longitudes de onda diferentes y determinamos cuáles se absorben y cuáles se transmiten, podemos medir el **espectro de absorción** del compuesto.

En la **figura 12.12** se muestra un ejemplo de un espectro de absorción, el del etanol expuesto a radiación infrarroja. El eje horizontal registra las longitudes de onda, y el eje vertical registra la intensidad de las diversas absorciones de energía en transmitancia porcentual. La línea de base correspondiente al 0% de absorción (o 100% de transmitancia) sigue a lo largo de la parte superior de la gráfica, por lo que un pico hacia abajo significa que en esa longitud de onda ha ocurrido absorción de energía.

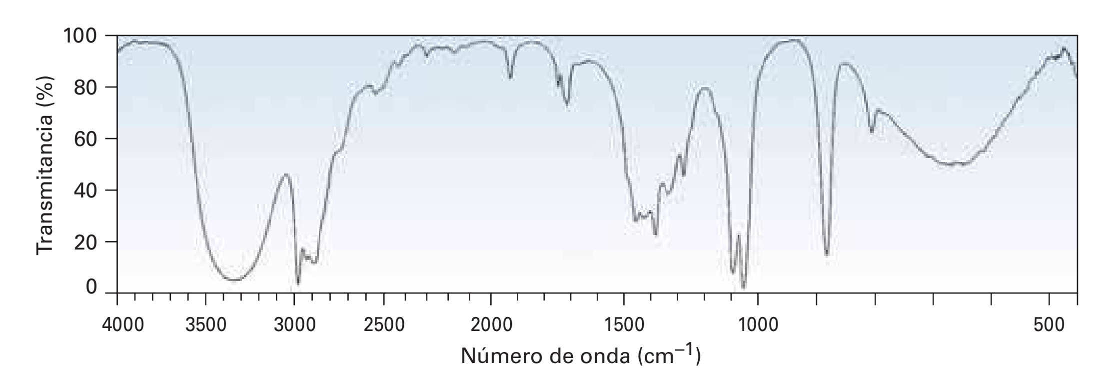


Figura 12.12 Un espectro de absorción infrarroja del etanol, CH_3CH_2OH. Una transmitancia de 100% significa que toda la energía está pasando a través de la muestra, mientras que una transmitancia más baja significa que se absorbe algo de la energía. Por tanto, cada pico hacia abajo corresponde a una absorción de energía.

La energía que gana una molécula cuando absorbe radiación debe distribuirse de alguna forma sobre la molécula. Con la radiación infrarroja, la energía absorbida ocasiona que los enlaces se estiren y se doblen con mayor vigor. Con la radiación ultravioleta, la energía ocasiona que un electrón pase (o salte) de un orbital de menor energía a uno de mayor energía. Las diferentes frecuencias de radiación afectan a las moléculas de diferentes maneras, pero cada una provee información estructural cuando los resultados son interpretados.

Hay muchos tipos de espectroscopios, que difieren según la región del espectro electromagnético utilizado. Vamos a ver tres: la espectroscopía de infrarrojo, la espectroscopía de ultravioleta y la espectroscopía de resonancia magnética nuclear. Empecemos por ver lo que sucede cuando una muestra orgánica absorbe energía de rayos infrarrojos.

Correlación de la energía y frecuencia de la radiación

Ejemplo resuelto 12.3

¿Cuál es más alta en energía, las ondas de radio FM con una frecuencia de 1.015×10^8 Hz (101.5 MHz) o la luz verde visible con una frecuencia de 5×10^{14} Hz?

Estrategia

Recuerde las ecuaciones $\epsilon = h\nu$ y $\epsilon = hc/\lambda$, las cuales indican que la energía aumenta a medida que se aumenta la frecuencia y a medida que disminuye la longitud de onda.

Solución

Dado que la luz visible tiene una frecuencia mayor que las ondas de radio, es más alta en energía.

Problema 12.5

¿Cuál es más alta en energía, la radiación infrarroja con $\lambda = 1.0 \times 10^{-6}$ m o los rayos X con $\lambda = 3.0 \times 10^{-9}$ m? ¿Y la radiación con $\nu = 4.0 \times 10^9$ Hz o con $\lambda = 9.0 \times 10^{-6}$ m?

Problema 12.6

Es útil desarrollar un instinto para las cantidades de energía que corresponden a diferentes partes del espectro electromagnético. Calcule la energía de cada uno de los siguientes tipos de radiación:

(a) Un rayo gamma con $\lambda = 5.0 \times 10^{-11}$ m
(b) Un rayo X con $\lambda = 3.0 \times 10^{-9}$ m
(c) La luz ultravioleta con $\nu = 6.0 \times 10^{15}$ Hz
(d) La luz visible con $\nu = 7.0 \times 10^{14}$ Hz
(e) La radiación infrarroja con $\lambda = 2.0 \times 10^{-5}$ m
(f) La radiación de microondas con $\nu = 1.0 \times 10^{11}$ Hz

12.6 Espectroscopía de infrarrojo

La región **infrarroja (IR)** del espectro electromagnético cubre el intervalo desde justo arriba del visible (7.8×10^{-7} m) a aproximadamente 10^{-4} m, pero únicamente la porción media desde 2.5×10^{-6} m a 2.5×10^{-5} m es utilizada por los químicos orgánicos **(figura 12.13)**. Por lo regular las longitudes de onda en la región IR se dan en micrómetros ($1 \mu m = 10^{-6}$ m), y las frecuencias se dan en número de onda en lugar de hertz. El **número de onda** ($\tilde{\nu}$) es el recíproco de la longitud de onda en centímetros, y por lo tanto se expresa en unidades de cm^{-1}.

$$\text{Número de onda: } \tilde{\nu}\,(\text{cm}^{-1}) = \frac{1}{\lambda\ (\text{cm})}$$

Por tanto, la región IR útil es de 4000 a 400 cm^{-1}, que corresponde a las energías de 48.0 kJ/mol a 4.80 kJ/mol (11.5-1.15 kcal/mol).

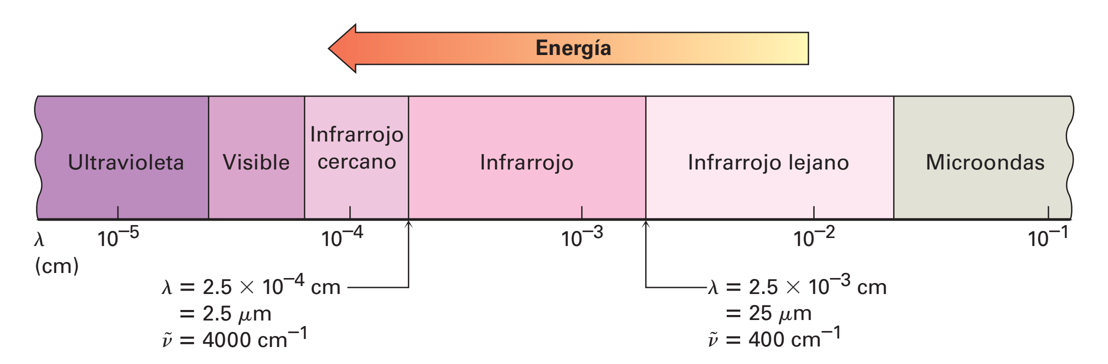
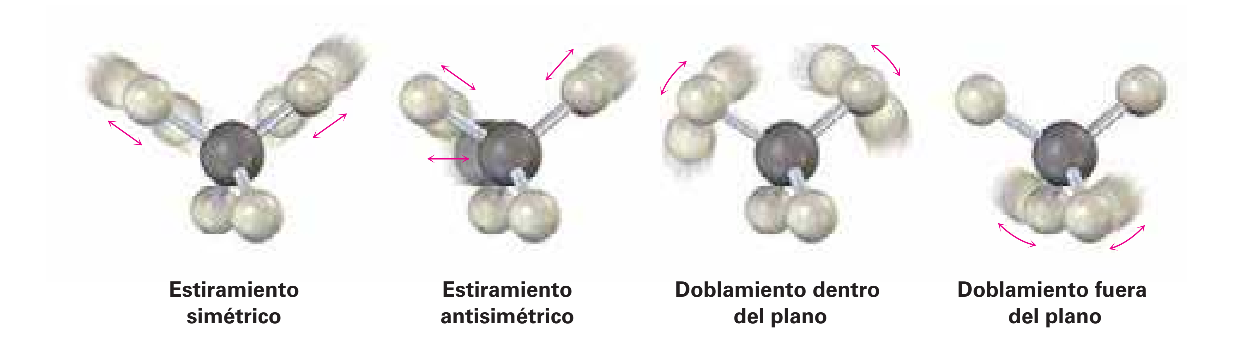


Figura 12.13 La región infrarroja y sus adyacentes en el espectro electromagnético.

¿Por qué una molécula orgánica absorbe algunas longitudes de onda de la radiación IR pero otras no? Todas las moléculas tienen una cierta cantidad de energía y están en movimiento constante. Sus enlaces se estiran y se contraen, los átomos se mueven hacia atrás y hacia adelante y ocurren otras vibraciones moleculares. A continuación están algunos de estos tipos de vibraciones permitidas:



La cantidad de energía que contiene una molécula no es variable en forma continua pero es *cuantizada*; esto es, una molécula únicamente puede estirarse y doblarse a frecuencias específicas que corresponden a niveles de energías específicos; por ejemplo, considere el estiramiento del enlace. Aunque por lo regular hablamos de longitudes de enlaces como si fueran fijas, realmente los números dados son promedios; de hecho, un enlace típico C—H con una longitud de enlace promedio de 110 pm realmente está vibrando a una frecuencia específica, alternando estiramiento y contracción como si los dos átomos estuvieran conectados con un resorte.

Cuando se irradia una molécula con radiación electromagnética, la energía se absorbe si la frecuencia de la radiación coincide con la frecuencia de la vibración. El resultado de esta absorción de energía es una amplitud incrementada por la vibración; en otras palabras, el "resorte" que conecta los dos átomos se estira y se contrae un poco más. Dado que cada frecuencia absorbida por una molécula corresponde a un movimiento molecular específico, podemos encontrar qué tipos de movimientos tiene una molécula midiendo su espectro en el IR. Al interpretar estos movimientos, podemos encontrar qué tipos de enlaces (grupos funcionales) están presentes en la molécula.

Espectro IR → ¿Qué movimiento de moléculas? → ¿Qué grupos funcionales?

12.7 Interpretación de espectros de infrarrojo

La interpretación completa de un espectro IR es difícil porque la mayor parte de las moléculas orgánicas tienen docenas de diferentes estiramientos de enlace y movimientos de doblamiento y, por tanto, docenas de absorciones. Por un lado, esta complejidad representa un problema, debido a que por lo general limita el uso de la espectroscopía de IR en el laboratorio a muestras puras de moléculas medianamente pequeñas; poco

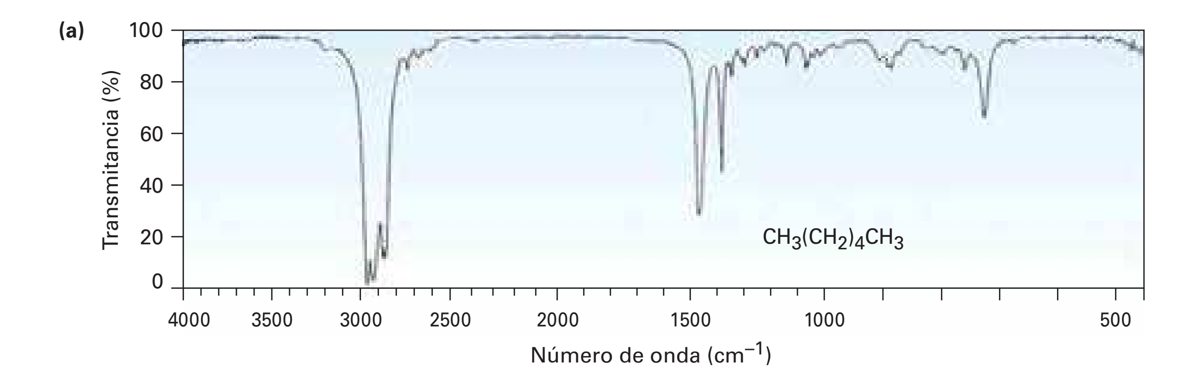
puede aprenderse de la espectroscopía de IR de biomoléculas grandes y complejas. Por otro lado, la complejidad es útil debido a que un espectro de IR sirve como una huella digital única de un compuesto. De hecho, la región compleja del espectro IR de 1500 cm^{-1} a alrededor de 400 cm^{-1} se llama *región de huella digital*; y si dos muestras tienen espectros de IR idénticos, es casi seguro que sean compuestos idénticos.

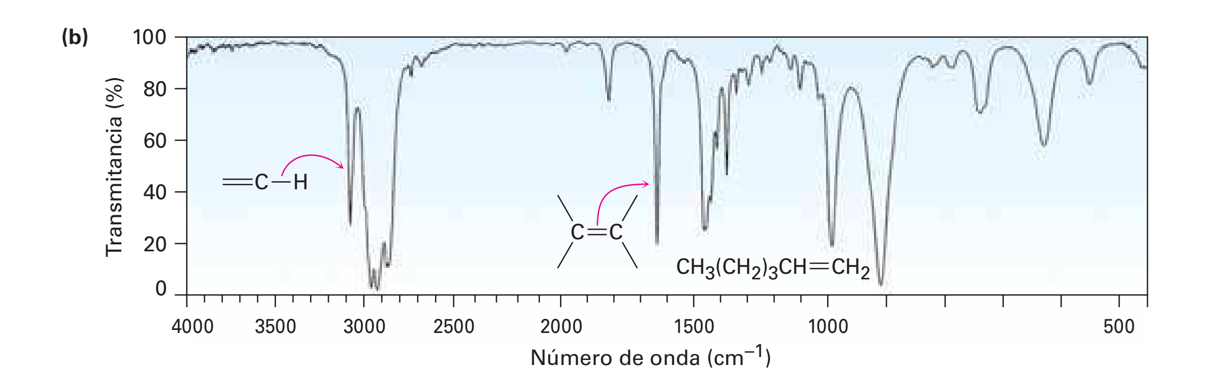
Afortunadamente, no necesitamos interpretar por completo un espectro IR para obtener información estructural útil. La mayor parte de los grupos funcionales tienen bandas de absorción en el IR características que no cambian de un compuesto a otro. La absorción del C=O de una cetona casi siempre está en el intervalo de 1680 a 1750 cm^{-1}; la absorción del O−H de un alcohol casi siempre está en el intervalo de 3400 a 3650 cm^{-1}; la absorción del C=C de un alqueno casi siempre está en el intervalo de 1640 a 1680 cm^{-1}; y así sucesivamente. Al aprender dónde ocurren las absorciones características de los grupos funcionales, es posible obtener información estructural de los espectros IR. La tabla 12.1 enlista las bandas IR características de algunos grupos funcionales comunes.

Tabla 12.1 Absorciones IR características de algunos grupos funcionales

Grupo funcional	Absorción (cm^{-1})	Intensidad	Grupo funcional	Absorción (cm^{-1})	Intensidad
Alcano			Amina		
C−H	2850–2960	Media	N−H	3300–3500	Media
Alqueno			C−N	1030–1230	Media
=C−H	3020–3100	Media	Compuesto carbonilo		
C=C	1640–1680	Media	C=O	1670–1780	Fuerte
Alquino			Aldehído	1730	Fuerte
≡C−H	3300	Fuerte	Cetona	1715	Fuerte
C≡C	2100–2260	Media	Éster	1735	Fuerte
Halogenuro de alquilo			Amida	1690	Fuerte
C−Cl	600–800	Fuerte	Ácido carboxílico	1710	Fuerte
C−Br	500–600	Fuerte	Ácido carboxílico		
Alcohol			O−H	2500–3100	Fuerte, amplia
O−H	3400–3650	Fuerte, amplia	Nitrilo		
C−O	1050–1150	Fuerte	C≡N	2210–2260	Media
Areno			Nitro		
C−H	3030	Débil	NO_2	1540	Fuerte
Anillo aromático	1660–2000	Débil			
	1450–1600	Media			

Obsérvese los espectros IR del hexano, 1-hexeno y 1-hexino en la **figura 12.14** para ver un ejemplo de cómo puede utilizarse la espectroscopía IR. Aunque los tres espectros IR contienen varios picos, existen absorciones características de los grupos funcionales C=C y C≡C que permiten que se distingan los tres compuestos; por tanto, el 1-hexeno muestra una absorción característica C=C en 1660 cm^{-1} y una absorción vinílica = C−H en 3100 cm^{-1}, mientras que el 1-hexino tiene una absorción C≡C en 2100 cm^{-1} y una absorción de alquilo terminal ≡C−H en 3300 cm^{-1}.





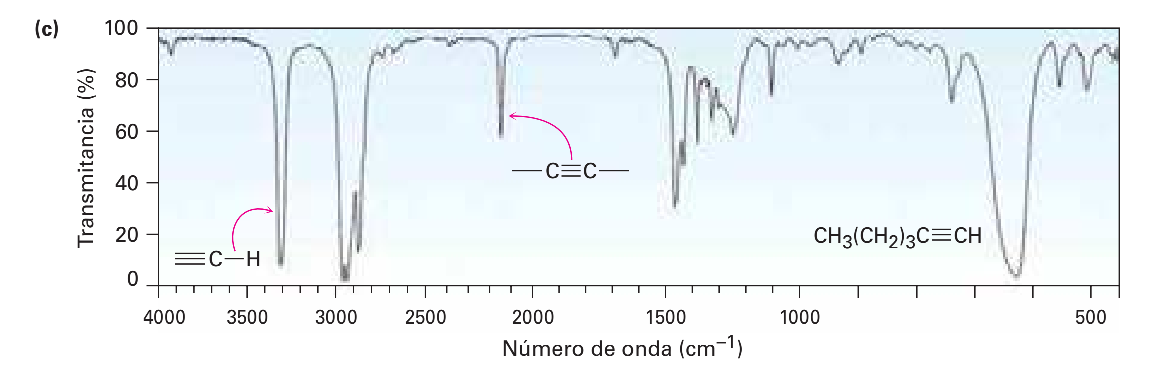


Figura 12.14 Espectros IR del **(a)** hexano, **(b)** 1-hexeno y **(c)** 1-hexino. Los espectros como éstos se obtienen fácilmente de cantidades en miligramos del material en pocos minutos utilizando instrumentos disponibles comercialmente.

Como se muestra en la **figura 12.15**, es de ayuda recordar la posición de las absorciones IR específicas para dividir la región IR de 4000 cm^{-1} a 400 cm^{-1} en cuatro partes.

- La región de 4000 a 2500 cm^{-1} corresponde a absorciones ocasionadas por los movimientos de estiramiento de los enlaces sencillos N−H, C−H y O−H. Los enlaces N−H y O−H se absorben en el intervalo de 3300 a 3600 cm^{-1}; el estiramiento del enlace C−H ocurre cercano a 3000 cm^{-1}.

- La región de 2500 a 2000 cm^{-1} es donde ocurre el estiramiento de los enlaces triples y los enlaces C≡N y C≡C absorben aquí.
- La región de 2000 a 1500 cm^{-1} es donde absorben los enlaces dobles (C=O, C=N y C=C). Por lo general los grupos carbonílicos absorben en el intervalo de 1680 a 1750 cm^{-1}; y comúnmente, el estiramiento de alquenos ocurre en el intervalo angosto de 1640 a 1680 cm^{-1}.
- La región por debajo de los 1500 cm^{-1} es la porción de huella digital del espectro IR. Una gran cantidad de absorciones ocurre aquí debido a una variedad de vibraciones de enlaces sencillos C – C, C – O, C – N y C – X.

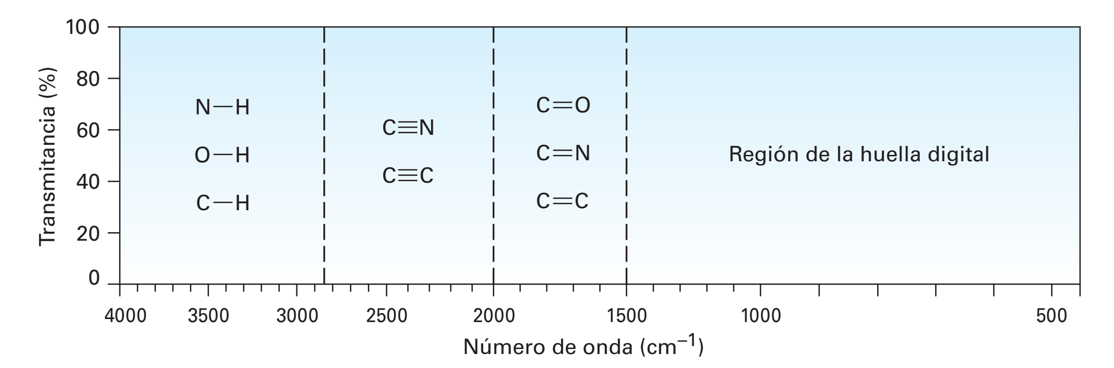


Figura 12.15 Las cuatro regiones del espectro infrarrojo: enlaces sencillos a hidrógeno, enlaces triples, enlaces dobles y huella digital.

¿Por qué los diferentes grupos funcionales absorben donde lo hacen? Como se notó previamente, una buena analogía es la de dos masas (átomos) conectadas por un resorte (un enlace). Los enlaces cortos y fuertes vibran a una energía más alta y a una frecuencia mayor que los enlaces largos y débiles; por tanto, los enlaces triples absorben a una mayor frecuencia que los enlaces dobles, los cuales a su vez absorben a una mayor frecuencia que los enlaces sencillos. Además, los resortes que conectan masas pequeñas vibran más rápido que los resortes que conectan masas grandes: por tanto, los enlaces C–H, O–H y N–H vibran a una mayor frecuencia que los enlaces entre los átomos más pesados C, O y N.

Distinguir compuestos isoméricos por espectroscopía de IR

Ejemplo resuelto 12.4

La acetona (CH_3COCH_3) y el 2-propen-1-ol ($H_2C{=}CHCH_2OH$) son isómeros. ¿Cómo se distinguen por espectroscopía de IR?

Estrategia

Identifique los grupos funcionales en cada molécula y refiérase a la tabla 12.1.

Solución

La acetona tiene una absorción fuerte C=O en 1715 cm^{-1}, mientras que el 2-propen-1-ol tiene una absorción –OH en 3500 cm^{-1} y una absorción C=C en 1660 cm^{-1}.

Problema 12.7

¿Qué grupos funcionales pueden contener las siguientes moléculas?

(a) Un compuesto con una absorción fuerte en 1710 cm^{-1}

(b) Un compuesto con una absorción fuerte en 1540 cm^{-1}

(c) Un compuesto con absorciones fuertes en 1720 cm^{-1} y en 2500 a 3100 cm^{-1}

Problema 12.8

¿Cómo puede utilizar la espectroscopía de IR para distinguir los siguientes pares de isómeros?

(a) CH_3CH_2OH y CH_3OCH_3 **(b)** Ciclohexano y 1-hexeno

(c) $CH_3CH_2CO_2H$ y $HOCH_2CH_2CHO$

12.8 Espectros de infrarrojo de algunos grupos funcionales comunes

A medida que se explique cada grupo funcional en capítulos futuros, se describirán las propiedades espectroscópicas de ese grupo. Por ahora, indicaremos algunas características distinguibles de los grupos funcionales hidrocarburos ya estudiados y haremos una revisión breve de algunos otros grupos funcionales comunes. Sin embargo, también debemos señalar que además de la interpretación de las absorciones que *están* presentes en un espectro de IR, también es posible obtener información estructural y observar qué absorciones *no están* presentes. Si el espectro de un compuesto no tiene absorciones en 3300 y 2150 cm^{-1}, el compuesto no es un alquino terminal; si el espectro no tiene absorción cerca de 3400 cm^{-1}, el compuesto no es un alcohol; y así por el estilo.

Alcanos

El espectro de IR de un alcano no es muy informativo debido a que no hay grupos funcionales presentes y todas las absorciones se deben a enlaces C–H y C–C. Los enlaces C–H del alcano muestran una absorción fuerte de 2850 a 2960 cm^{-1}, y los enlaces saturados C–C muestran un número de bandas en el intervalo de 800 a 1300 cm^{-1}. Dado que la mayor parte de los compuestos orgánicos contienen porciones parecidas a las de los alcanos saturados, la mayor parte de los compuestos orgánicos tienen estas absorciones IR características. Los enlaces C–H y C–C son claramente visibles en los tres espectros mostrados en la figura 12.14.

Alcanos	C–H	2850–2960 cm^{-1}
	C–C	800–1300 cm^{-1}

Alquenos

Los alquenos muestran varias absorciones de estiramiento características. Los enlaces vinílicos =C–H absorben de 3020 a 3100 cm^{-1}, y por lo regular los enlaces C=C de los alquenos absorben cerca de 1650 cm^{-1}, aunque en algunos casos los picos pueden ser más pequeños y más difíciles para verse claramente. Ambas absorciones son visibles en el espectro del 1-hexeno en la figura 12.14b.

Los alquenos monosustituidos y disustituidos tienen absorciones de doblamiento fuera del plano características =C−H en el intervalo de 700 a 1000 cm^{-1}, razón por la que permite determinar el patrón de sustitución en el enlace doble. Los alqueno monosustituidos como el 1-hexeno muestran bandas características fuertes en 910 y 990 cm^{-1}, y los alquenos 2,2-disustituidos ($R_2C{=}CH_2$) tienen una banda intensa en 890 cm^{-1}.

Alquenos	=C−H	3020–3100 cm^{-1}
	C=C	1640–1680 cm^{-1}
	$RCH{=}CH_2$	910 y 990 cm^{-1}
	$R_2C{=}CH_2$	890 cm^{-1}

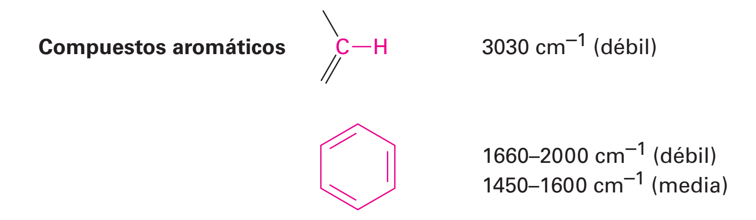
Alquinos

Los alquinos muestran una absorción de estiramiento C=C de 2100 a 2260 cm^{-1}, una absorción es mucho más intensa para alquinos terminales que para alquinos internos. De hecho, los enlaces triples sustituidos simétricamente como en el 3-hexino no muestran ninguna absorción, por razones que no se discutirán aquí. Los alquinos terminales como el 1-hexino también tienen un estiramiento característico =C−H en 3300 cm^{-1} (figura 12.14c). Esta banda es diagnóstica para los alquinos terminales debido a que es muy intensa y bastante definida.

Alquinos	−C≡C−	2100–2260 cm^{-1}
	≡C−H	3300 cm^{-1}

Compuestos aromáticos

Los compuestos aromáticos como el benceno tienen una absorción de estiramiento C−H débil en 3030 cm^{-1}, justo a la izquierda de una típica saturada banda C−H. Además, tiene una serie de absorciones débiles en el intervalo de 1660 a 2000 cm^{-1}, y una segunda serie de absorciones medianamente intensas en la región de 1450 a 1600 cm^{-1}. Estas últimas absorciones se deben a movimientos moleculares complejos del anillo entero. El espectro IR del fenilacetileno, mostrado en la figura 12.17 al final de esta sección, da un ejemplo.



Alcoholes

El grupo funcional O−H de los alcoholes es fácil de localizar. Los alcoholes tienen una banda característica en el intervalo de 3400 a 3650 cm^{-1} que por lo regular es amplia e intensa. Si está presente, es difícil no encontrar esta banda o confundirla con otra cosa.

Alcoholes	−O−H	3400–3650 cm^{-1} (amplia, intensa)

Aminas

El grupo funcional N—H de las aminas también es fácil de localizar en el IR, con una absorción característica en el intervalo de 3300 a 3500 cm^{-1}. Aunque los alcoholes absorben en el mismo intervalo, una absorción N—H está mucho más definida y es menos intensa que una banda O—H.

Aminas —N—H 3300–3500 cm^{-1} (fuerte, intensidad media)

Compuestos carbonílicos

Los grupos funcionales carbonílicos son los más fáciles de identificar debido a su pico intenso y definido en el intervalo de 1670 a 1780 cm^{-1}. Más importante, con frecuencia la posición exacta de la absorción en el intervalo puede utilizarse para identificar el tipo exacto del grupo funcional carbonílico: aldehído, cetona, éster, y así sucesivamente.

Aldehídos Los aldehídos saturados absorben en 1730 cm^{-1}; los aldehídos al lado del enlace doble o del anillo aromático absorben en 1705 cm^{-1}.

Aldehídos

CH_3CH_2CHO	$CH_3CH{=}CHCHO$	C_6H_5CHO
1730 cm^{-1}	1705 cm^{-1}	1705 cm^{-1}

Cetonas Las cetonas saturadas de cadena abierta y las cetonas cíclicas con seis miembros absorben en 1715 cm^{-1}, las cetonas cíclicas con cinco miembros absorben en 1750 cm^{-1} y las cetonas al lado del enlace doble o de un anillo aromático absorben en 1690 cm^{-1}.

Cetonas

CH_3COCH_3	ciclopentanona	$CH_3CH{=}CHCOCH_3$	$C_6H_5COCH_3$
1715 cm^{-1}	1750 cm^{-1}	1690 cm^{-1}	1690 cm^{-1}

Ésteres Los ésteres saturados absorben en 1735 cm^{-1}; los ésteres al lado de un anillo aromático o de un enlace doble absorben en 1715 cm^{-1}.

Ésteres

CH_3COOCH_3	$CH_3CH{=}CHCOOCH_3$	$C_6H_5COOCH_3$
1735 cm^{-1}	1715 cm^{-1}	1715 cm^{-1}

Predicción de absorciones IR de compuestos

Ejemplo resuelto 12.5

¿Dónde pueden tener absorciones IR los siguientes compuestos?

(a) CH_2OH (ciclohexenilmetanol)

(b)
$$HC{\equiv}CCH_2\underset{}{\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}}HCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_3$$

Estrategia

Identifique los grupos funcionales en cada molécula y revise la tabla 12.1 para ver dónde absorben esos grupos.

Solución

(a) *Absorciones*: 3400-3650 cm^{-1} (O—H), 3020-3100 cm^{-1} (=C—H), 1640-1680 cm^{-1} (C=C). Esta molécula tiene un grupo alcohol O—H y un enlace doble de alqueno.

(b) *Absorciones*: 3300 cm^{-1} (≡C—H) , 2200-2260 cm^{-1} (C≡C), 1735 cm^{-1} (C=O). Esta molécula tiene un enlace triple de alquino terminal y un grupo carbonílico éster saturado.

Identificación de los grupos funcionales de un espectro de IR

Ejemplo resuelto 12.6

En la **figura 12.16** se muestra un espectro de IR de un compuesto desconocido. ¿Qué grupos funcionales contiene el compuesto?

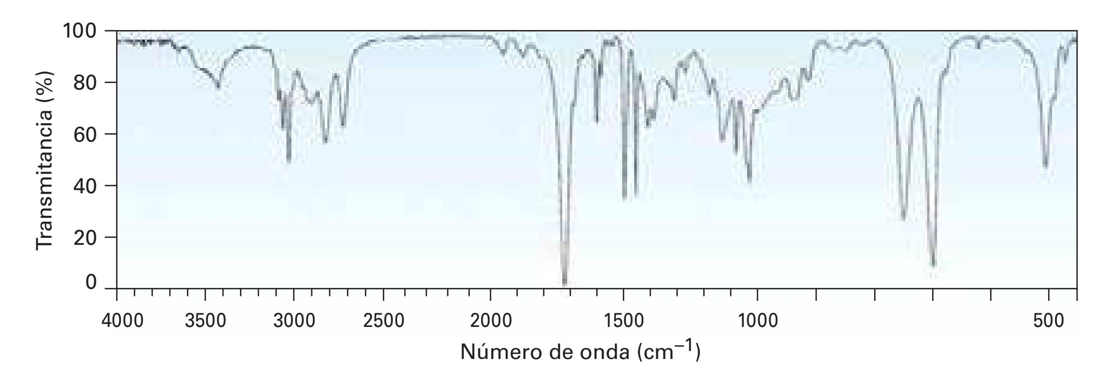


Figura 12.6 Espectro IR para el ejemplo resuelto 12.6.

Estrategia

Todos los espectros de IR tienen varias absorciones, pero por lo regular son útiles para identificar grupos funcionales específicos que se encuentran en la región de 1500 cm^{-1} a 3300 cm^{-1}. Ponga atención particular a la región carbonílica (1670-1780 cm^{-1}), a la región aromática (1600-2000 cm^{-1}), a la región del enlace triple (2000-2500 cm^{-1}) y a la región del C—H (2500-3500 cm^{-1}).

Solución

El espectro muestra una absorción intensa en 1725 cm^{-1} debida a un grupo carbonílico (quizás un aldehído, —CHO), una serie de absorciones débiles de 1800 a 2000 cm^{-1}, características de los

compuestos aromáticos y una absorción C—H cerca de 3030 cm^{-1}, también característica de los compuestos aromáticos. De hecho, el compuesto es fenilacetaldehído.

O
‖
CH_2CH

Fenilacetaldehído

Problema 12.9

En la **figura 12.17** se muestra el espectro de IR del fenilacetileno. ¿Qué bandas de absorción puede identificar?

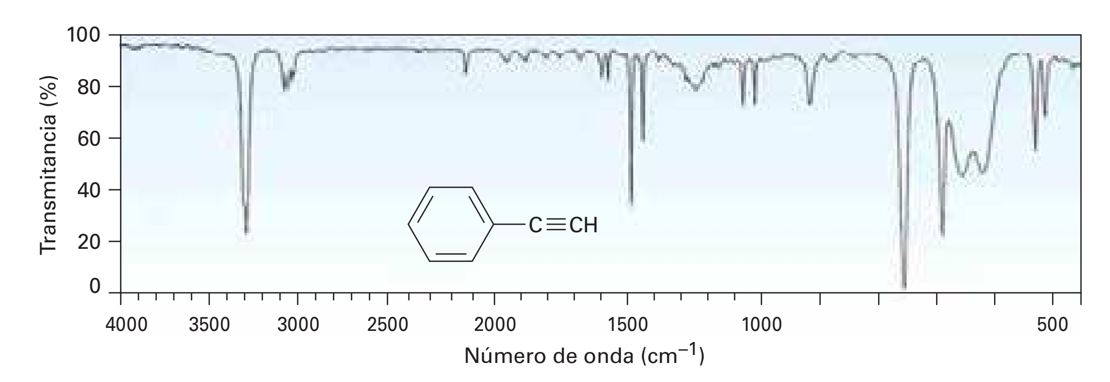


Figura 12.17 El espectro de IR del fenilacetileno, problema 12.9.

Problema 12.10

¿Dónde pueden tener absorciones IR los siguientes compuestos?

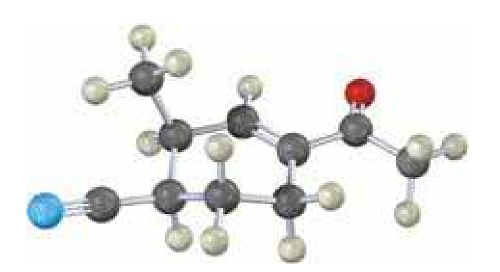
(a) O ‖ $COCH_3$

(b) O ‖ $HC{\equiv}CCH_2CH_2CH$

(c) CO_2H, CH_2OH

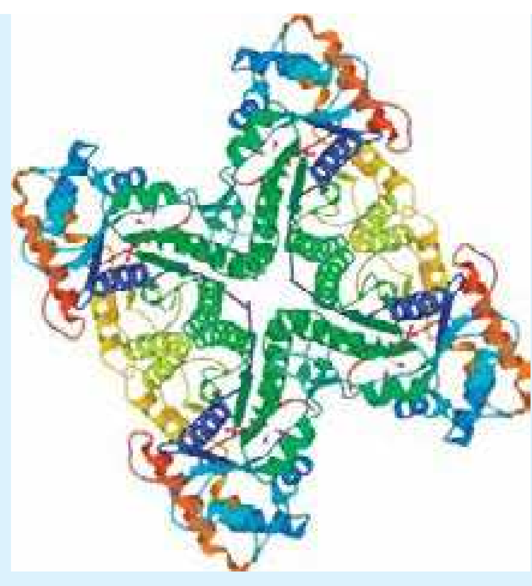
Problema 12.11

¿Dónde puede tener absorciones IR el siguiente compuesto?



UNA MIRADA MÁS PROFUNDA

Cristalografía de rayos X



La estructura de la fructosa-1,6-bisfosfato aldolasa del músculo humano, según lo determinado por cristalografía de rayos X y descargarda desde el Protein Data Bank, 1ALD.

Las diversas técnicas espectroscópicas que se describen en este y los próximos dos capítulos tienen una enorme importancia en la química y han sido afinados a tal grado que la estructura de casi cualquier molécula puede ser encontrada. Sin embargo, ¿no sería agradable si solamente pudiera mirar una molécula y "ver" su estructura con los ojos?

La determinación de la forma tridimensional de un objeto a su alrededor es fácil; sólo mírelo, deje que sus ojos enfoquen los rayos de la luz reflejada por el objeto y deje que su cerebro reúna los datos en una imagen reconocible. Si el objeto es pequeño, utilice un microscopio y deje que la lente del microscopio enfoque la luz visible. Desafortunadamente, existe un límite a lo que se puede ver, incluso con el mejor microscopio óptico. En la llamada difracción límite, usted no puede ver nada más pequeño que la longitud de onda de la luz que está utilizando para la observación. La luz visible tiene longitudes de onda de varios cientos de nanómetros, pero los átomos en las moléculas tienen una dimensión del orden de 0.1 nm. Por lo tanto, para "ver" una molécula, ya sea una pequeña en el laboratorio o una enzima grande y compleja con un peso molecular de decenas de miles, usted necesita longitudes de onda en el intervalo de 0.1 nm, las que corresponden a los rayos X.

Digamos que queremos determinar la estructura y la forma de una enzima o de otra molécula biológica. La técnica utilizada se llama *cristalografía de rayos X*. En primer lugar, la molécula se cristaliza (que a menudo resulta ser la parte más difícil y laboriosa de todo el proceso) y un pequeño cristal con una dimensión de 0.4 a 0.5 mm en su eje mayor se pega al extremo de una fibra de vidrio. El cristal y la fibra unidos se montan en un instrumento llamado un difractómetro de rayos X, que consiste en una fuente de radiación, un posicionador de la muestra y un dispositivo de orientación que puede girar el cristal en cualquier dirección, un detector y una computadora de control.

Una vez montado en el difractómetro, el cristal se irradia con rayos X, generalmente llamados radiación CuK_α con una longitud de onda de 0.154 nm. Cuando los rayos X atacan la enzima cristalizada, interactúan con los electrones en la molécula y son dispersados en un patrón de difracción que, cuando se detecta y se visualiza, aparece como una intensa serie de puntos contra un fondo nulo.

La manipulación del patrón de difracción para extraer datos moleculares tridimensionales es un proceso complejo, pero el resultado final es que se produce un mapa de densidad electrónica de la molécula. Como los electrones se localizan en gran parte alrededor de los átomos, se supone que dos centros de densidad electrónica situados a poca distancia de la unión de cada uno representan átomos unidos, dando lugar a una estructura química reconocible. Tan importante es esta información estructural para la bioquímica que se ha creado una base de datos de más de 66,000 sustancias biológicas. Operado por la Universidad de Rutgers y financiado por la U.S. National Science Foundation, el Protein Data Bank (PDB) es un repositorio a nivel mundial para procesamiento y distribución tridimensional de los datos estructurales de macromoléculas biológicas. En el capítulo 26, en la sección *Una mirada más profunda*, veremos cómo acceder al PDB.

Términos clave

amplitud, 435
espectro de absorción, 436
espectro de masas, 426
espectro electromagnético, 434
espectrometría de masas (EM), 424
espectroscopía de infrarrojo (IR), 437
frecuencia (ν), 435
hertz (Hz), 435
longitud de onda (λ), 435
número de onda ($\tilde{\nu}$), 437
pico base, 426
pico principal, 426

Resumen

Determinar la estructura de una molécula nueva, ya sea una pequeña sintetizada en el laboratorio o una proteína grande que se encuentra en los organismos vivos, es fundamental para el progreso en química y bioquímica. Por lo regular, la estructura de una molécula orgánica se determina utilizando métodos espectroscópicos como la espectrometría de masas y la espectroscopía de infrarrojo. La **espectrometría de masas (EM)** indica la masa molecular y la fórmula de una molécula; la **espectroscopía de infrarrojo (IR)** identifica los grupos funcionales presentes en la molécula.

En la espectrometría de masas de moléculas pequeñas, primero se ionizan las moléculas por colisión con un haz de electrones de energía alta. Los iones se rompen en fragmentos más pequeños, los cuales se clasifican de acuerdo con su relación de masa a carga (m/z). La molécula muestra ionizada se llama *ion molecular*, M^+, y la medición de su masa da la masa molecular de la muestra. Pueden obtenerse pistas estructurales acerca de muestras desconocidas interpretando el patrón de fragmentación del ion molecular. Sin embargo, por lo regular las fragmentaciones espectrales de masas son complejas y con frecuencia es difícil su interpretación. En la espectrometría de masas biológica, se protonan las moléculas utilizando ionización por electroaspersión (ESI) o ionización por desorción láser asistida por matriz (MALDI) y se separan las moléculas protonadas por tiempo de recorrido (TOF).

La espectroscopía de infrarrojo involucra la interacción de una molécula con la **radiación electromagnética**. Cuando se irradia una molécula orgánica con energía infrarroja, son absorbidas ciertas **frecuencias** por la molécula. Las frecuencias absorbidas corresponden a las cantidades de energía necesarias para incrementar la amplitud de las vibraciones moleculares específicas como los estiramientos y los doblamientos de enlace. Dado que todo grupo funcional tiene una combinación característica de enlaces, todo grupo funcional tiene un conjunto característico de absorciones infrarrojas. Por ejemplo, el enlace ≡C−H de alquino terminal absorbe radiación IR de 3300 cm^{-1} de frecuencia, y el enlace C=C de alqueno absorbe en el intervalo de 1640 a 1680 cm^{-1}. Observando cuáles frecuencias de radiación infrarroja son absorbidas por una molécula y cuáles no, es posible determinar los grupos funcionales que contiene.

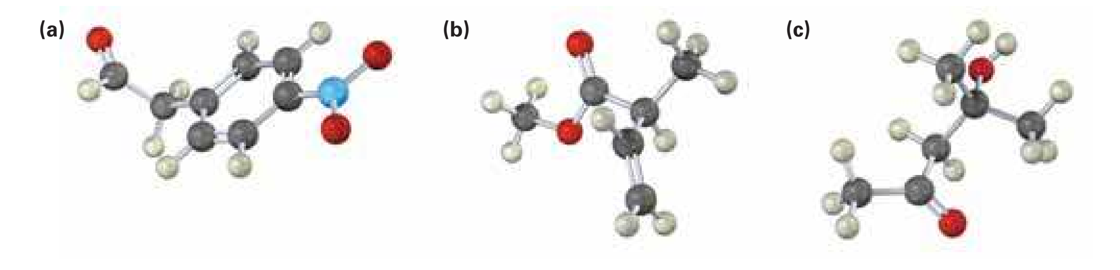
| Ejercicios

OWL Versiones interactivas de estos problemas están disponibles en OWL para Química orgánica.

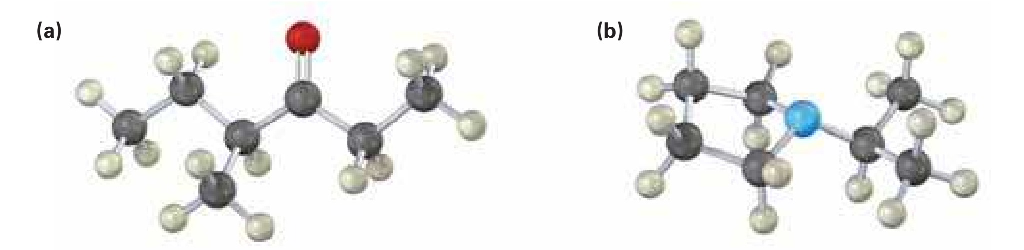
Visualización de la química

(Los problemas 12.1 a 12.11 aparecen dentro del capítulo.)

12.12 ¿Dónde esperaría que absorban en el espectro IR cada una de las siguientes moléculas?



12.13 Muestre las estructuras de los fragmentos probables que esperaría en los espectros de masas de las siguientes moléculas.



Problemas adicionales

Espectrometría de masas

12.14 Proponga estructuras para los compuestos que se ajusten a la siguiente información espectral de masas:
(a) Un hidrocarburo con $M^+ = 132$ **(b)** Un hidrocarburo con $M^+ = 166$
(c) Un hidrocarburo con $M^+ = 84$

12.15 Escriba las fórmulas moleculares para los compuestos que muestren los siguientes iones moleculares en sus espectros de masas de alta resolución. Suponga que pueden presentarse C, H, N y O. Las masas atómicas exactas son las siguientes: 1.007 83 (^{1}H), 12.000 00 (^{12}C), 14.003 07 (^{14}N), 15.994 91 (^{16}O).
(a) $M^+ = 98.0844$ **(b)** $M^+ = 123.0320$

12.16 El alcanfor, una monocetona saturada del árbol de alcanfor asiático, se utiliza entre otras cosas como un repelente de polillas y como un constituyente del fluido para embalsamar. Si el alcanfor tiene $M^+ = 152.1201$ por la espectrometría de masas de alta resolución, ¿cuál es su fórmula molecular? ¿Cuántos anillos tiene el alcanfor?

12.17 La *regla del nitrógeno* de la espectrometría de masas dice que un compuesto que contiene un número impar de nitrógenos tiene un ion molecular de número impar. Inversamente, un compuesto que contiene un número par de nitrógenos tiene un pico M^+ de número par. Explique.

12.18 De acuerdo con la regla del nitrógeno mencionada en el problema 12.17, ¿cuál es la fórmula molecular de la piridina, $M^+ = 79$?

12.19 La nicotina es un compuesto diaminado aislado a partir de las hojas secas del tabaco. La nicotina tiene dos anillos y $M^+ = 162.1157$ por espectrometría de masas de alta resolución. Dé una fórmula molecular para la nicotina y calcule el número de enlaces dobles presentes en su estructura.

12.20 La hormona cortisona contiene C, H y O y muestra un ion molecular en $M^+ = 360.1937$ por espectrometría de masas de alta resolución. ¿Cuál es la fórmula molecular de la cortisona? (El grado de insaturación de la cortisona es 8.)

12.21 Los compuestos halogenados son particularmente fáciles de identificar por sus espectros de masas debido a que el cloro y el bromo ocurren de manera natural como mezclas de dos isótopos abundantes. El cloro ocurre como ^{35}Cl (75.8%) y ^{37}Cl (24.2%); el bromo ocurre como ^{79}Br (50.7%) y ^{81}Br (49.3%). ¿En qué masas ocurren los iones moleculares para las siguientes fórmulas? ¿Cuáles son los porcentajes relativos de cada ion molecular?

(a) Bromometano, CH_3Br **(b)** 1-Clorohexano, $C_6H_{13}Cl$

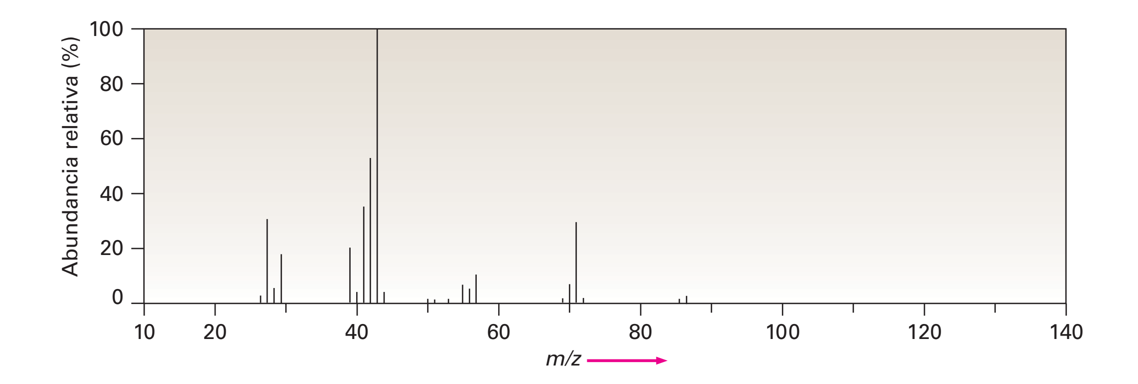
12.22 Al conocer las abundancias naturales de los isótopos menores, es posible calcular la altura relativa de los picos M^+ y M+1. Si el ^{13}C tiene una abundancia natural de 1.10%, ¿cuáles son las alturas relativas de los picos M^+ y M+1 en el espectro de masas del benceno, C_6H_6?

12.23 Proponga estructuras para los compuestos que se ajusten a los siguientes datos:

(a) Una cetona con $M^+ = 86$ y fragmentos en $m/z = 71$ y $m/z = 43$

(b) Un alcohol con $M^+ = 88$ y fragmentos en $m/z = 73$, $m/z = 70$ y $m/z = 59$

12.24 El 2-metilpentano (C_6H_{14}) tiene el espectro de masas mostrado. ¿Cuál pico representa M^+? ¿Cuál es el pico base? Proponga estructuras para los iones fragmentados de m/z = 71, 57, 43 y 29. ¿Por qué el pico base tiene esa masa?



12.25 Suponga que está en un laboratorio realizando la hidrogenación catalítica de ciclohexeno a ciclohexano. ¿Cómo puede utilizar un espectrómetro de masas para determinar cuándo finaliza la reacción?

12.26 ¿Qué fragmentos puede esperar en el espectro de masas de los siguientes compuestos?

(a) O **(b)** OH **(c)** H N CH_3

Espectroscopía de infrarrojo

12.27 ¿Cómo puede utilizar la espectroscopía de IR para distinguir entre los tres isómeros 1-butino, 1,3-butadieno y 2-butino?

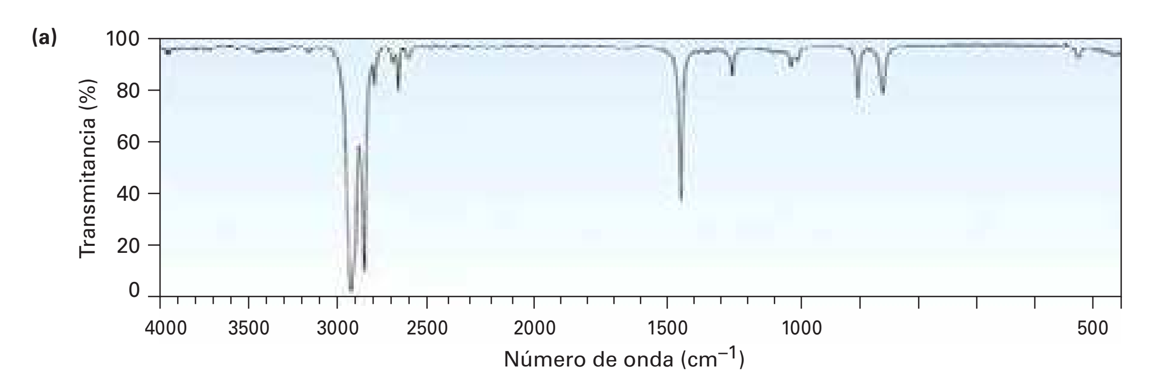
12.28 ¿Esperaría que dos enantiómeros como el (*R*)-2-bromobutano y el (*S*)-2-bromobutano tengan espectros IR idénticos o diferentes? Explique.

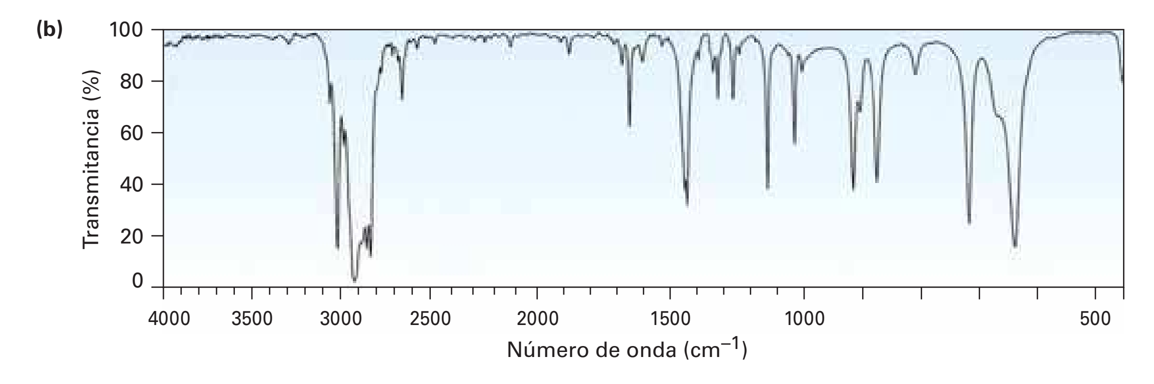
12.29 ¿Esperaría que dos diastereómeros como el *meso*-2,3-dibromobutano y el (2*R*,3*R*)-dibromobutano tengan espectros IR idénticos o diferentes? Explique.

12.30 Proponga estructuras para los compuestos que coincidan con las siguientes descripciones:
(a) C_5H_8, con absorción IR en 3300 y 2150 cm^{-1}
(b) C_4H_8O, con una fuerte absorción IR en 3400 cm^{-1}
(c) C_4H_8O, con una fuerte absorción IR en 1715 cm^{-1}
(d) C_8H_{10}, con la absorción IR en 1600 y 1500 cm^{-1}

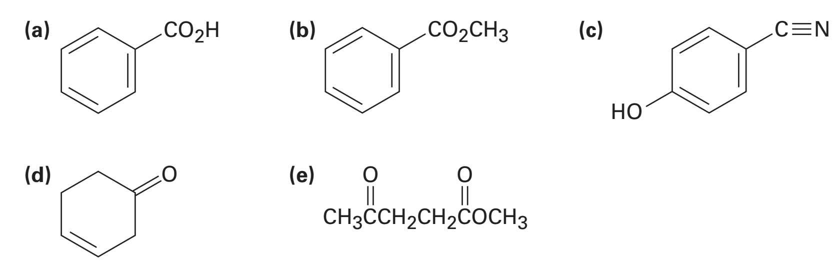
12.31 ¿Cómo puede utilizar la espectroscopía de infrarrojo para distinguir entre los siguientes pares de isómeros?
(a) $HC{\equiv}CCH_2NH_2$ y $CH_3CH_2C{\equiv}N$
(b) CH_3COCH_3 y CH_3CH_2CHO

12.32 Se muestran dos espectros de infrarrojo. Uno es el espectro de ciclohexano y el otro es el espectro del ciclohexeno. Identifíquelos y explique su respuesta.





12.33 ¿Aproximadamente dónde aparecen las bandas de absorción de IR de los siguientes compuestos?



12.34 ¿Cómo utilizaría la espectroscopía de infrarrojo para distinguir entre los siguientes pares de isómeros constitucionales?

(a) $CH_3C{\equiv}CCH_3$ y $CH_3CH_2C{\equiv}CH$

(b) $CH_3C(=O)CH{=}CHCH_3$ y $CH_3C(=O)CH_2CH{=}CH_2$

(c) $H_2C{=}CHOCH_3$ y CH_3CH_2CHO

12.35 ¿Aproximadamente dónde aparecen las bandas de absorción de IR de los siguientes compuestos?

(a) $CH_3CH_2C(=O)CH_3$

(b) $CH_3CH(CH_3)CH_2C{\equiv}CH$

(c) $CH_3CH(CH_3)CH_2CH{=}CH_2$

(d) $CH_3CH_2CH_2C(=O)OCH_3$

(e) $C_6H_5C(=O)CH_3$

(f) HO–C_6H_4–C(=O)H (meta)

12.36 Suponga que está realizando la deshidratación del 1-metilciclohexanol para producir 1-metilciclohexeno, ¿cómo puede utilizar la espectroscopía de infrarrojo para determinar cuándo se completa la reacción?

12.37 Suponga que está realizando la deshidrobromación inducida por bases del 3-bromo-3-metilpentano (sección 11.7) para producir un alqueno. ¿Cómo puede utilizar la espectroscopía de IR para decir cuál de los dos posibles productos de eliminación se forma?

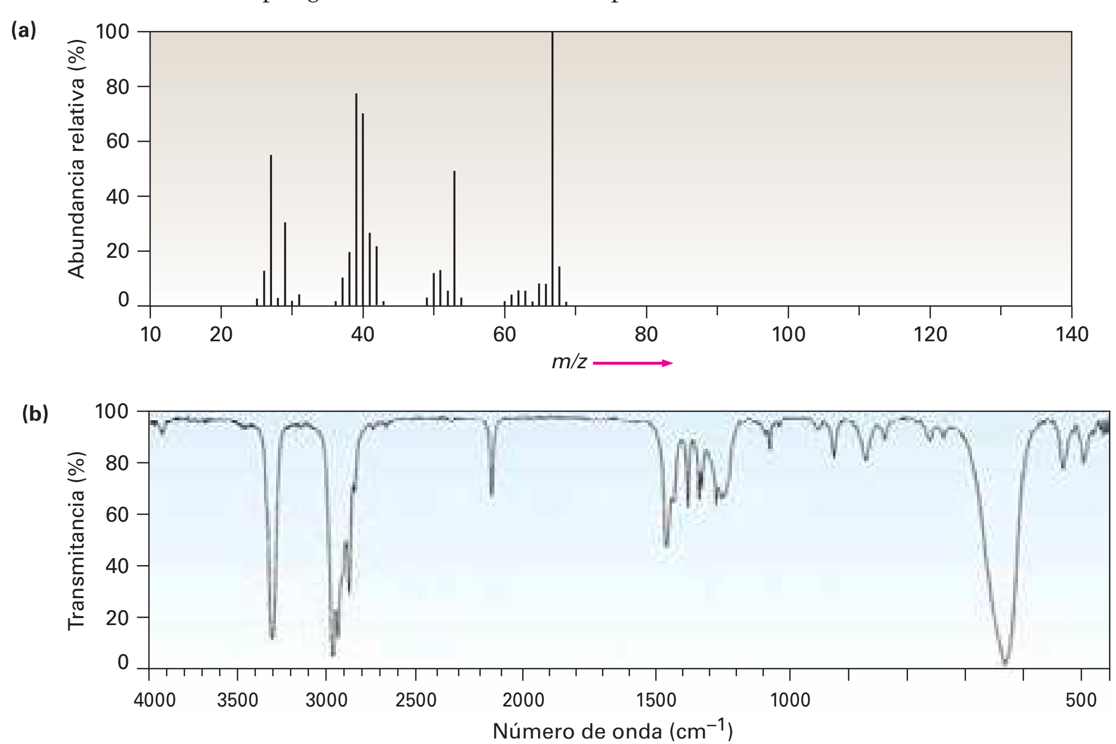
Problemas generales

12.38 ¿Cuál es más fuerte, el enlace C=O en un éster (1735 cm^{-1}) o el enlace C=O en una cetona saturada (1715 cm^{-1})? Explique.

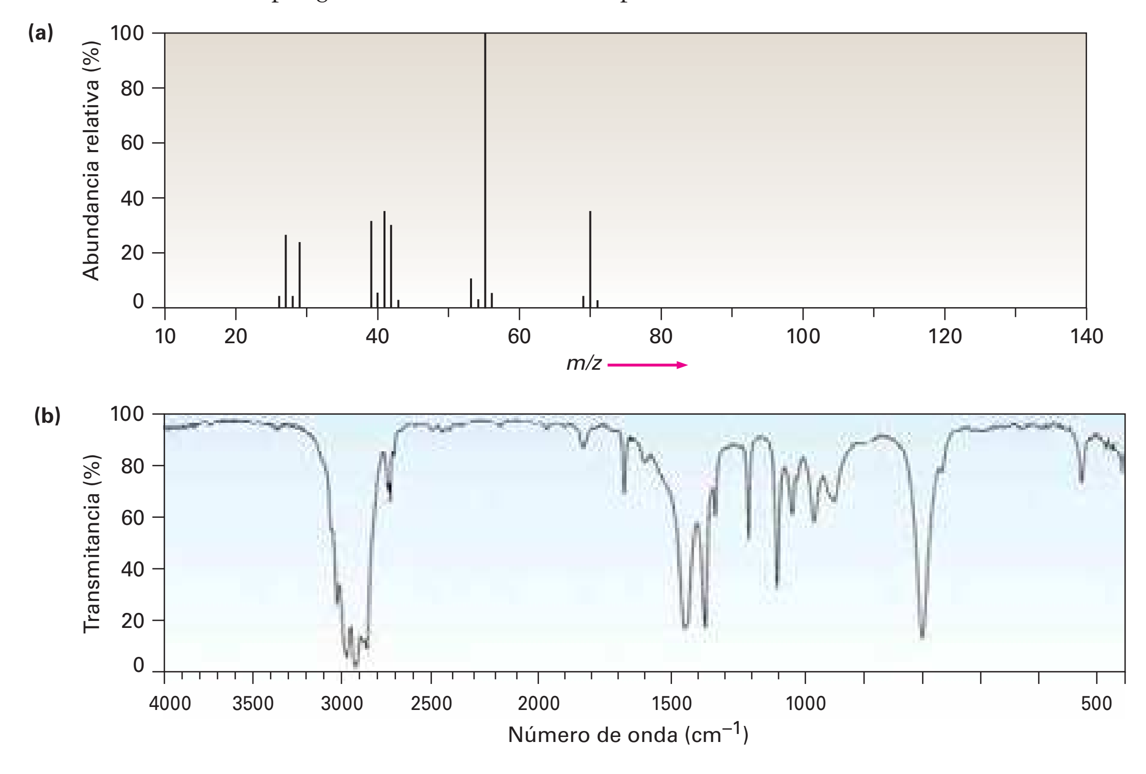
12.39 La carvona es una cetona insaturada responsable del olor de la hierbabuena. Si la carvona tiene un $M^+ = 150$ en su espectro de masas y contiene tres enlaces dobles y un anillo, ¿cuál es su fórmula molecular?

12.40 La carvona (problema 12.39) tiene una absorción infrarroja intensa en 1690 cm^{-1}. ¿Qué tipo de cetona contiene la carvona?

12.41 Se muestran **(a)** el espectro de masas y **(b)** el espectro de infrarrojo de un hidrocarburo desconocido. Proponga tantas estructuras como pueda.



12.42 Se muestran **(a)** el espectro de masas y **(b)** el espectro infrarrojo de otro hidrocarburo desconocido. Proponga tantas estructuras como pueda.



12.43 Proponga estructuras para los compuestos que coincidan con las siguientes descripciones:

(a) Un compuesto ópticamente activo $C_5H_{10}O$ con una absorción IR en 1730 cm^{-1}

(b) Un compuesto ópticamente inactivo C_5H_9N con una absorción IR en 2215 cm^{-1}

12.44 La 4-metil-2-pentanona y el 3-metilpentanal son isómeros. Explique cómo puede diferenciarlos, por espectrometría de masas y por espectroscopia infrarroja.

O

H

4-Metil-2-pentanona **3-Metilpentanal**

12.45 Los reactivos de Grignard experimentan una reacción general y bastante útil con las cetonas; por ejemplo, el bromuro de metilmagnesio reacciona con ciclohexanona para formar un producto con la fórmula $C_7H_{14}O$. ¿Cuál es la estructura de este producto si tiene una absorción IR en 3400 cm^{-1}?

O

1. CH_3MgBr

2. H_3O^+

?

Ciclohexanona

12.46 Las cetonas experimentan una reducción cuando se tratan con borohidruro de sodio, $NaBH_4$. ¿Cuál es la estructura del compuesto producido por la reacción de 2-butanona con $NaBH_4$ si tiene una absorción IR en 3400 cm^{-1} y un $M^+ = 74$ en su espectro de masas?

$$CH_3CH_2\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}CH_3 \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ NaBH_4} ?$$

2-Butanona

12.47 Los nitrilos, $R{-}C{\equiv}N$, experimentan una reacción de hidrólisis cuando se calientan con un ácido acuoso. ¿Cuál es la estructura del compuesto producido por la hidrólisis del propanonitrilo, $CH_3CH_2C{\equiv}N$, si tiene absorciones IR en 2500 a 3100 cm^{-1} y 1710 cm^{-1} y tiene un $M^+ = 74$?

13

La espectroscopía de RMN es una valiosa ayuda para llevar a cabo el diseño y síntesis de nuevos medicamentos.

OWL Ingrese a OWL para Química orgánica en **www.cengage.com/owl** para ver tutoriales y simulaciones, desarrollar habilidades para resolver problemas y una completa asignación de tareas en línea por parte de su profesor.

Determinación estructural: espectroscopía de resonancia magnética nuclear

La **espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN)** es la técnica espectroscópica más valiosa con que cuentan los químicos orgánicos; es el método de determinación estructural al que recurren primero los químicos.

En el capítulo 12 vimos que la espectrometría de masas da una fórmula molecular y que la espectroscopía en el infrarrojo identifica los grupos funcionales de una molécula. La espectroscopía de resonancia magnética nuclear no reemplaza ninguna de estas técnicas; en lugar de eso, las complementa “mapeando” la estructura carbono-hidrógeno de una molécula. En conjunto, la espectrometría de masas, el IR y la RMN hacen posible determinar las estructuras de moléculas muy complejas.

Espectrometría de masas	Tamaño y fórmula molecular
Espectroscopía de infrarrojo	Grupos funcionales
Espectroscopía de RMN	Mapa de la estructura carbono-hidrógeno

¿Por qué este capítulo? El enunciado de apertura de arriba lo dice todo: la RMN es por mucho la técnica espectroscópica más valiosa para la determinación estructural. Aunque en este capítulo sólo daremos un vistazo general del tema, enfocándonos en las aplicaciones de la RMN para moléculas pequeñas, también se utilizan técnicas más avanzadas de la RMN en la química biológica para el estudio estructural y el plegamiento de las proteínas.

13.1 Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

Varios tipos de núcleos atómicos se comportan como si estuvieran girando alrededor de un eje, de manera similar a como la Tierra gira a diario. Debido a que tienen carga positiva, estos núcleos giratorios actúan como pequeños imanes en forma de barra e interactúan con un campo magnético externo, denotado por $\boldsymbol{B}_0$. No todos los núcleos

actúan de esta manera, pero afortunadamente para los químicos orgánicos, el protón (^{1}H) y el núcleo ^{13}C tienen espines. (Hablando acerca de la RMN, con frecuencia las palabras *protón* e *hidrógeno* se utilizan de forma intercambiable ya que el núcleo del hidrógeno es precisamente un protón.) Veamos cuáles son las consecuencias del espín nuclear y cómo podemos utilizar los resultados.

En ausencia de un campo magnético externo, los espines de los núcleos magnéticos se orientan al azar; sin embargo, cuando se coloca una muestra que contiene estos núcleos entre los polos de un imán poderoso, los núcleos adoptan orientaciones específicas, de manera similar a como la aguja de una brújula se orienta en el campo magnético terrestre. Un núcleo de ^{1}H o ^{13}C girando puede orientarse de tal manera que su propio campo magnético pequeño se alínea con (paralelo a) o contra (antiparalelo a) el campo externo; sin embargo, las dos orientaciones no tienen la misma energía y probablemente no son iguales. La orientación paralela es ligeramente menor en energía por una cantidad que depende de la fuerza del campo magnético, haciendo que este estado de espín esté muy ligeramente favorecido sobre la orientación antiparalela **(figura 13.1)**.

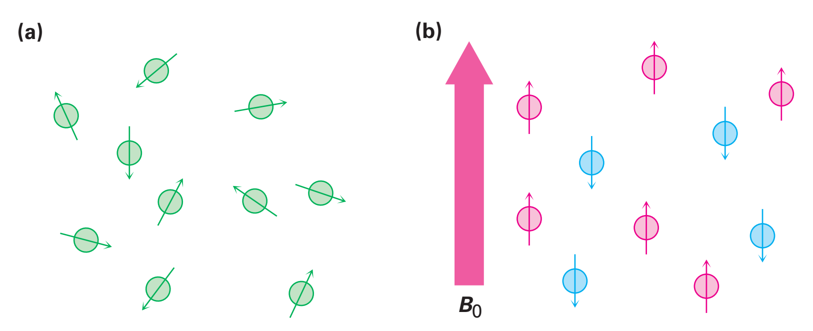


Figura 13.1 **(a)** Los espines nucleares se orientan de manera aleatoria en la ausencia de un campo magnético externo, pero **(b)** tienen una orientación específica en la presencia de un campo externo, B_0. Algunos de los espines (rojo) están alineados paralelamente al campo externo mientras que otros (azules) son antiparalelos; los estados de espín paralelos son ligeramente menores en energía y por tanto se ven favorecidos.

Si ahora se irradian los núcleos orientados con radiación electromagnética de la frecuencia apropiada, la absorción de energía ocurre y el estado de menor energía "invierte su espín" al estado de mayor energía. Cuando ocurre la inversión del espín, se dice que los núcleos magnéticos están en resonancia con la radiación aplicada, de ahí el nombre de *resonancia magnética nuclear.*

La frecuencia exacta necesaria para la resonancia depende de la fuerza del campo magnético externo y de la identidad de los núcleos. Si se aplica un campo magnético muy fuerte, es mayor la diferencia de energía entre los dos estados de espín. Si se aplica un campo magnético más débil, se requiere menos energía para efectuar la transición entre los estados de espín nucleares **(figura 13.2)**.

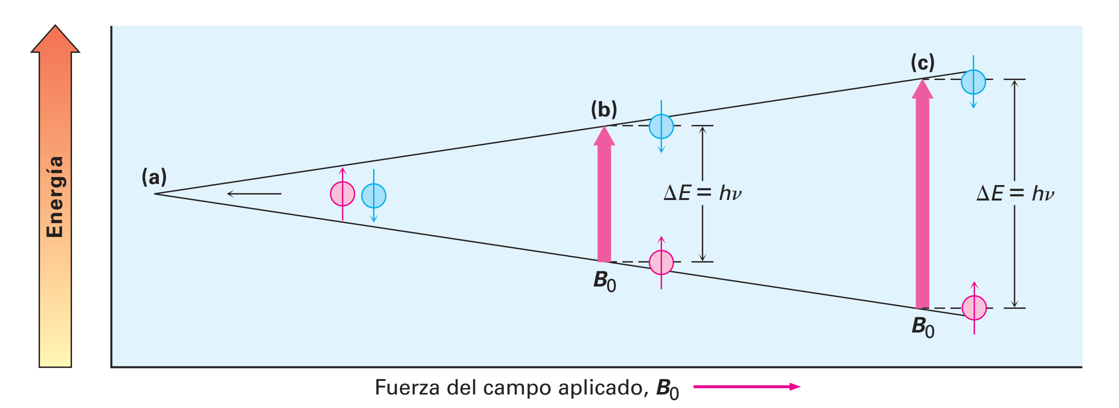


Figura 13.2 La diferencia de energía ΔE entre los estados de espín nucleares depende de la fuerza del campo magnético aplicado. La absorción de energía con frecuencia ν convierte un núcleo de un estado de espín menor en un estado de espín mayor; los estados de espín **(a)** tienen energías iguales en la ausencia de un campo magnético aplicado pero **(b)** tienen energías diferentes en la presencia de un campo magnético. En $\nu = 200$ MHz, $\Delta E = 8.0 \times 10^{-5}$ kJ/mol (1.9×10^{-5} kcal/mol). **(c)** La diferencia de energía entre los estados de espín es mayor en los campos mayores aplicados. En $\nu = 500$ MHz, $\Delta E = 2.0 \times 10^{-4}$ kJ/mol.

Tabla 13.1 El comportamiento en la RMN de algunos núcleos comunes

Núcleos magnéticos	Núcleos no magnéticos
^{1}H	^{12}C
^{13}C	^{16}O
^{2}H	^{32}S
^{14}N	
^{19}F	
^{31}P	

En la práctica, algunas veces se utilizan imanes superconductores que producen campos enormemente poderosos de hasta 21.2 tesla (T), pero son más comunes las fuerzas de campo en el intervalo de 4.7 a 7.0 T; en una fuerza de campo magnético de 4.7 T, la llamada energía de radiofrecuencia (rf) en el intervalo de los 200 MHz (1 MHz = 10^6 Hz), pone un núcleo ^{1}H en resonancia y la energía rf de 50 MHz pone en resonancia un núcleo de ^{13}C. Bajo la fuerza de campo más alta actualmente disponible en instrumentos comerciales (21.2 T), se requieren 900 MHz para la espectroscopía de ^{1}H. Estas energías necesarias para la RMN son mucho más pequeñas que las requeridas para la espectroscopía de IR; 200 MHz de energía de rf corresponden a sólo 8.0×10^{-5} kJ/mol contra 4.8 a 48 kJ/mol necesarios para la espectroscopía de IR.

Los núcleos de ^{1}H y de ^{13}C no son los únicos en cuanto a su capacidad para exhibir el fenómeno de RMN. Todos los núcleos con un número impar de protones (por ejemplo, ^{1}H, ^{2}H, ^{14}N, ^{19}F, ^{31}P) y todos los núcleos con un número impar de neutrones (por ejemplo, ^{13}C), muestran propiedades magnéticas, sólo los núcleos con número par de protones y neutrones (^{12}C, ^{16}O, ^{32}S), no dan lugar a fenómenos magnéticos (tabla 13.1)

Problema 13.1

La cantidad de energía requerida para la inversión del espín de un núcleo depende de la fuerza del campo magnético externo y del núcleo. En una fuerza de campo de 4.7 T, se requiere energía de rf de 200 MHz para poner en resonancia un núcleo de ^{1}H, pero una energía de sólo 187 MHz pondrá en resonancia un núcleo de ^{19}F. Calcule la cantidad de energía requerida para invertir el espín de un núcleo de ^{19}F. ¿Es esta cantidad mayor o menor que la requerida para la inversión del espín de un núcleo de ^{1}H?

Problema 13.2

Calcule la cantidad de energía requerida para invertir el espín de un protón en un espectrómetro que opera a 300 MHz. ¿El aumento de la frecuencia de espectrómetro de 200 a 300 MHz aumenta o disminuye la cantidad de energía necesaria para la resonancia?

13.2 La naturaleza de las absorciones de RMN

De lo descrito hasta ahora, puede esperar que todos los núcleos de ^{1}H en una molécula absorban energía en la misma frecuencia y que todos los núcleos de ^{13}C absorban en la misma frecuencia. De ser así, observaríamos una sola banda de absorción de RMN en el espectro de ^{1}H o ^{13}C de una molécula, una situación que sería de poca utilidad. De hecho, la frecuencia de absorción no es la misma en todos los núcleos de ^{1}H o en todos los núcleos de ^{13}C.

Todos los núcleos en las moléculas están rodeados por electrones. Cuando se aplica a la molécula un campo magnético externo, los electrones que se mueven alrededor de los núcleos aplican por sí mismos pequeños campos magnéticos locales; estos campos magnéticos locales actúan en oposición al campo aplicado de tal manera que el campo efectivo sentido por el núcleo es un poco más débil que el campo aplicado.

$$\boldsymbol{B}_{\text{efectivo}} = \boldsymbol{B}_{\text{aplicado}} - \boldsymbol{B}_{\text{local}}$$

Al describir este efecto de los campos locales, decimos que los núcleos están **protegidos** del efecto total del campo aplicado por los electrones que lo rodean. Debido a que cada núcleo químicamente distinto en una molécula está en un ambiente electrónico ligeramente diferente cada núcleo está protegido hasta cierto punto un poco diferente y los campos magnéticos efectivos sentidos por cada uno son ligeramente diferentes. Pueden detectarse estas pequeñas diferencias en los campos magnéticos

efectivos experimentados por los núcleos diferentes y, por tanto, podemos ver una señal distinta en la RMN para cada uno de los núcleos de ^{13}C o de ^{1}H químicamente distintos en una molécula. Como resultado, un espectro de RMN mapea efectivamente la estructura carbono-hidrógeno de una molécula orgánica; con la práctica, es posible leer el mapa y obtener información estructural.

La **figura 13.3** muestra los espectros de RMN del ^{1}H y el ^{13}C del acetato de metilo, $CH_3CO_2CH_3$. El eje horizontal muestra la fuerza del campo efectivo sentida por los núcleos y el eje vertical indica la intensidad de absorción de la energía de rf; cada pico en el espectro de RMN corresponde a un núcleo de ^{1}H o de ^{13}C químicamente distinto en la molécula. Nótese que los espectros de RMN están presentados con la línea de cero absorción en la parte inferior, mientras que los espectros IR están presentados con la línea de cero absorción en la parte superior; **sección 12.5**. También nótese que no pueden observarse simultáneamente en el mismo espectrómetro los espectros de ^{1}H y de ^{13}C debido a que se requieren diferentes cantidades de energía para invertir el espín de los diferentes tipos de núcleos y los dos espectros deben registrarse por separado.

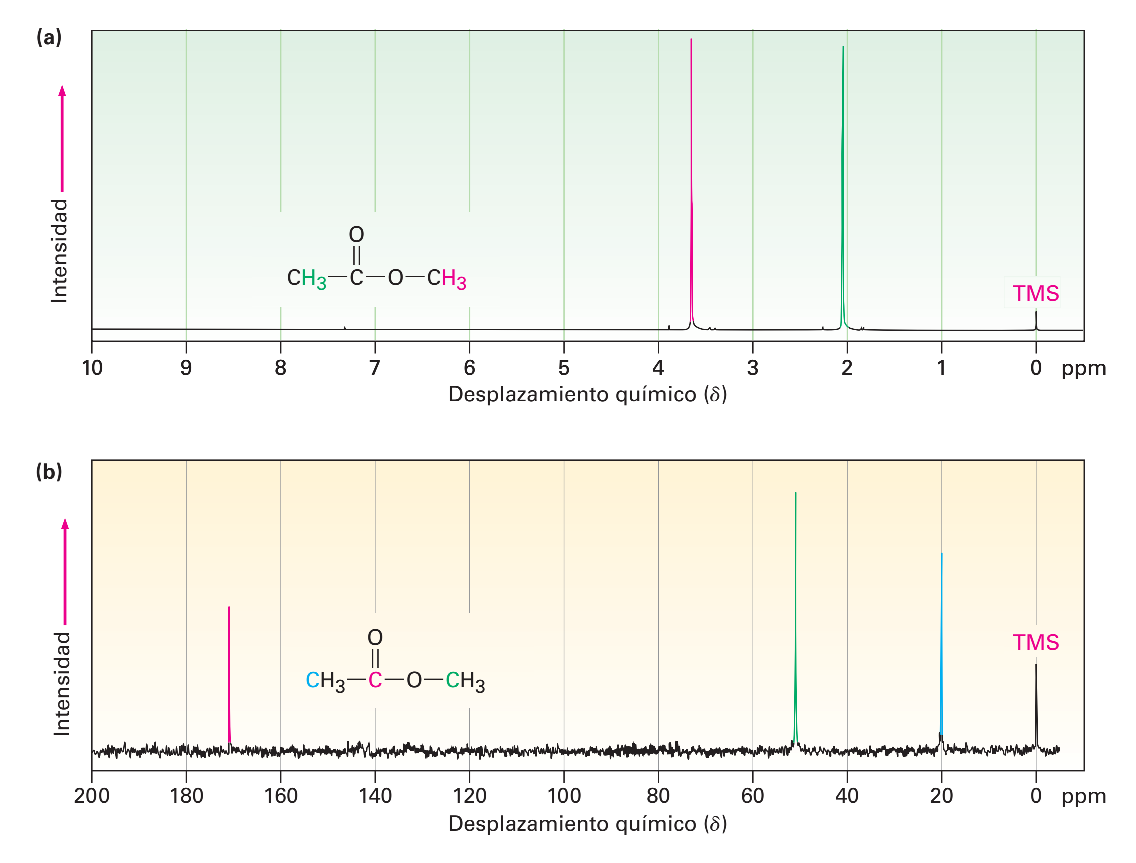


Figura 13.3 **(a)** El espectro de ^{1}H-RMN y **(b)** espectro de ^{13}C-RMN del acetato de metilo, $CH_3CO_2CH_3$. El pico pequeño etiquetado “TMS” hasta la derecha del espectro es un pico de calibración, como se explica en la siguiente sección.

El espectro del ^{13}C del acetato de metilo en la figura 13.3b muestra tres picos, uno para cada uno de los tres átomos de carbono químicamente distintos en la molécula. Sin embargo, el espectro de ^{1}H-RMN en la figura 13.3a muestra sólo dos picos, aun cuando el acetato de metilo tiene seis hidrógenos; un pico se debe a los hidrógenos del $CH_3C{=}O$ y el otro a los hidrógenos del $-OCH_3$. Debido a que los tres hidrógenos en cada

grupo metilo tienen el mismo ambiente electrónico, están protegidos en la misma magnitud y se dice que son equivalentes. Los núcleos químicamente equivalentes siempre muestran una sola absorción, sin embargo, los dos grupos metilos a su vez no son equivalentes, por lo que los dos grupos de hidrógenos absorben en posiciones diferentes.

En la **figura 13.4** se ilustra la operación de un espectrómetro de RMN básico. Se disuelve una muestra orgánica en un disolvente adecuado (por lo general deuteriocloroformo, $CDCl_3$, el cual no tiene hidrógenos) y se coloca en un tubo de vidrio delgado entre los polos de un imán. El fuerte campo magnético ocasiona que los núcleos de ^1H y de ^{13}C en la molécula se alineen en una de las dos orientaciones posibles y se irradia la muestra con energía de rf. Si la frecuencia de la irradiación rf se mantiene constante y se varía la fuerza del campo magnético aplicado, cada núcleo se pone en resonancia a una fuerza de campo ligeramente diferente. Un detector sensible monitorea la absorción de la energía de rf, luego se amplifica la señal electrónica y se muestra en un monitor como un pico.

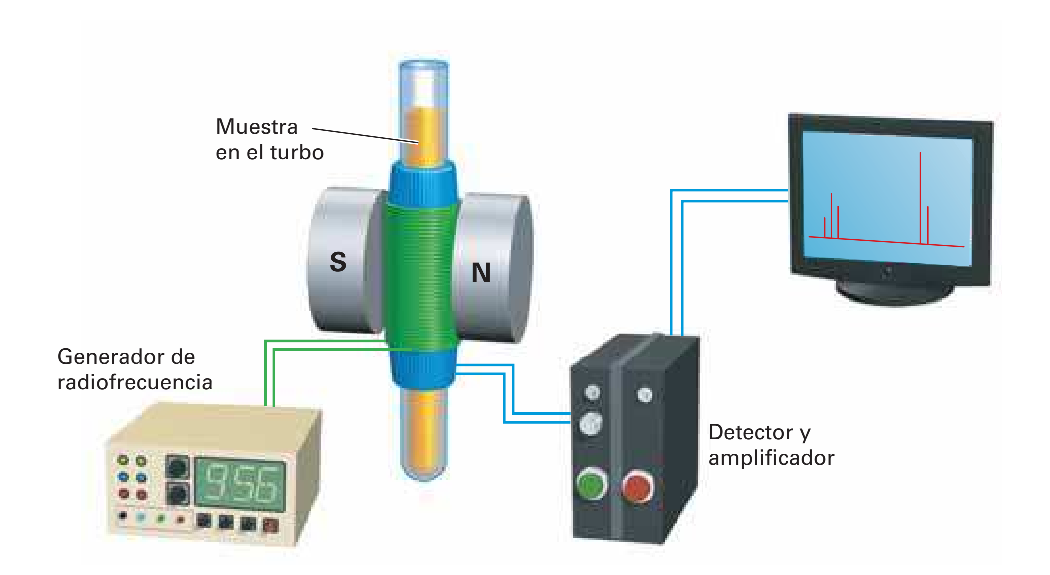


Figura 13.4 La operación esquemática de un espectrómetro de RMN. Se coloca un tubo de vidrio delgado que contiene la disolución de la muestra entre los polos de un imán poderoso y se irradia con la energía de rf.

La espectroscopía de RMN difiere de la espectroscopía de IR **(secciones 12.6-12.8)** en que las escalas de tiempo de las dos técnicas son muy diferentes. La absorción de la energía infrarroja por una molécula que da origen a un cambio en la amplitud vibracional es un proceso esencialmente instantáneo (alrededor de 10^{-13} s), pero el proceso de RMN es mucho más lento (alrededor de 10^{-3} s). Esta diferencia en las escalas de tiempo entre la espectroscopía de infrarrojo y de RMN es análoga a la diferencia entre cámaras que operan a velocidades de disparo muy lentas o muy rápidas. La cámara rápida (IR) toma una foto instantánea y "congela" la acción. Si se presentan dos especies que interconvierten rápidamente, la espectroscopía de IR registra el espectro de ambas; sin embargo, la cámara lenta (RMN) toma una foto borrosa de tiempo promedio. Si se presentan en la muestra dos especies que interconvierten más rápido que 10^3 veces por segundo, la RMN únicamente registra un solo espectro promedio, en lugar de espectros separados de las dos especies discretas.

Debido a este efecto de borrosidad, la espectroscopía de RMN puede utilizarse para medir la rapidez y las energías de activación de procesos muy rápidos; por ejemplo, en el ciclohexano el cambio de conformación del anillo **(sección 4.6)** ocurre tan

rápidamente a temperatura ambiente que no puede distinguirse por RMN los hidrógenos axiales y ecuatoriales; únicamente se ve para el ciclohexano 25 °C una sola absorción promedio de RMN del ^{1}H; sin embargo, a −90 °C el cambio de conformación de anillo se hace lo suficientemente lento como para que se vean los dos picos de absorción, uno para los seis hidrógenos axiales y uno para los seis hidrógenos ecuatoriales. Al saber la temperatura y la rapidez a las cuales comienza a ocurrir la distorsión de la señal, es posible calcular que la energía de activación para el cambio de conformación del anillo del ciclohexano es de 45 kJ/mol (10.8 kcal/mol).

E_{act} = 45 kJ/mol

RMN del ^{1}H: 1 pico a 25 °C
2 picos a −90 °C

Problema 13.3

El 2-cloropropeno muestra señales para tres tipos de protones en su espectro de ^{1}H-RMN. Explique.

13.3 Desplazamientos químicos

Los espectros de RMN se representan en gráficas que muestran la fuerza del campo aplicado que aumenta de izquierda a derecha **(figura 13.5)**; por tanto, la parte izquierda de la gráfica es el lado de menor campo o **campo bajo**, y la parte derecha es el lado de mayor campo o **campo alto**. Los núcleos que absorben en el lado de campo bajo de la gráfica requieren una fuerza de campo menor para la resonancia, lo que significa que tienen menos protección. Los núcleos que absorben en el lado de campo alto requieren una fuerza de campo mayor para la resonancia, lo que significa que tienen más protección.

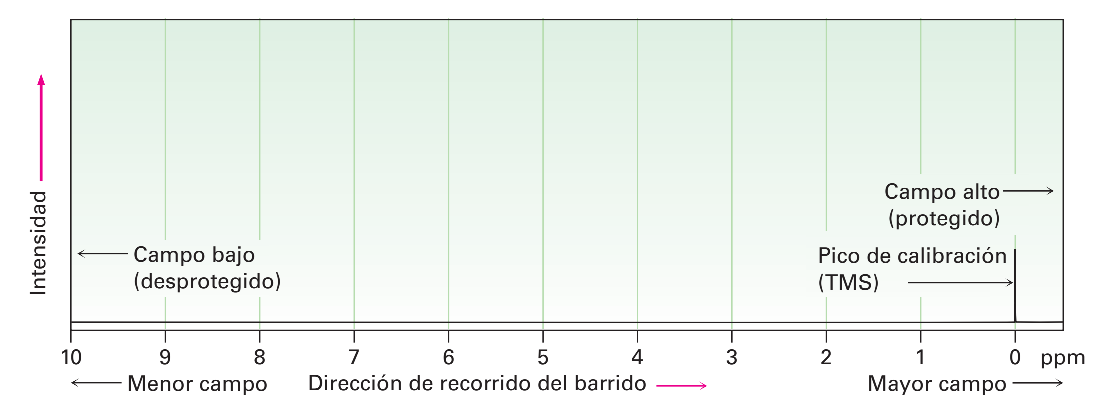


Figura 13.5 La gráfica de RMN. El lado de campo bajo desprotegido está a la izquierda, y el lado de campo alto protegido está a la derecha. Se utiliza como punto de referencia la absorción del tetrametilsilano (TMS).

Para definir la posición de una absorción, se calibra la gráfica de RMN y se utiliza un punto de referencia; en la práctica, se añade a la muestra una pequeña cantidad de tetrametilsilano [TMS; $(CH_3)_4Si$] de tal manera que se produce un pico de absorción de referencia cuando se ejecuta o corre el espectro. El TMS se utiliza como referencia para las mediciones de ^1H y de ^{13}C, debido a que produce en ambos un solo pico que aparece en un campo más alto que las otras absorciones que se encuentran normalmente en los compuestos orgánicos. Los espectros de ^1H y de ^{13}C del acetato de metilo en la figura 13.3 tienen indicado el mismo pico de referencia del TMS.

La posición en la gráfica en la cual absorbe un núcleo se llama **desplazamiento químico**. El desplazamiento químico del TMS se establece como punto cero y las otras absorciones ocurren por lo general en el campo bajo, al lado izquierdo de la gráfica. Las gráficas de RMN se calibran utilizando una escala arbitraria llamada **escala delta (δ)**, donde 1 δ es igual a 1 parte por millón (1 ppm) de la frecuencia de operación del espectrómetro; por ejemplo, si estuviéramos midiendo el espectro de ^1H-RMN de una muestra utilizando un instrumento que opera a 200 MHz, 1 δ sería de 1 millonésima de 200,000,000 Hz o 200 Hz. Si estuviéramos midiendo al espectro utilizando un instrumento a 500 MHz, 1 δ = 500 Hz. La siguiente ecuación puede utilizarse para cualquier absorción:

$$\delta = \frac{\text{Desplazamiento químico observado (número de Hz lejos del TMS)}}{\text{Frecuencia del espectrómetro, MHz}}$$

Aunque este método de calibración de gráficas de RMN pueda parecer complejo, existe una buena razón para hacerlo. Como vimos anteriormente, la frecuencia de rf requerida para poner en resonancia a un núcleo dado depende de la fuerza del campo magnético del espectrómetro. Pero debido a que existen varios tipos diferentes de espectrómetros con varias fuerzas de campo magnético diferentes disponibles, los desplazamientos químicos dados en unidades de frecuencia (Hz) varían de un instrumento a otro; por tanto, una resonancia que ocurre a 120 Hz hacia el campo bajo a partir del TMS en un espectrómetro puede ocurrir a 600 Hz hacia el campo bajo a partir del TMS en otro espectrómetro con un imán más poderoso.

Al utilizar un sistema de medición en el que se expresan las absorciones de RMN en términos relativos (partes por millón relativas a la frecuencia del espectrómetro) en lugar de términos absolutos (Hz), es posible comparar los espectros obtenidos en instrumentos diferentes. *El desplazamiento químico de una absorción de RMN en unidades δ es constante, independiente de la frecuencia de operación del espectrómetro*. Un núcleo de ^1H que absorbe a 2.0 δ en un instrumento a 200 MHz también absorbe a 2.0 δ en un instrumento a 500 MHz.

El intervalo en el que ocurren la mayor parte de las absorciones de RMN es bastante reducido. Casi todas las absorciones de ^1H-RMN ocurren de 0 a 10 δ hacia el campo bajo a partir de la absorción del protón del TMS, y casi todas las absorciones de ^{13}C ocurren de 1 a 220 δ hacia el campo bajo a partir de la absorción del carbono del TMS; por tanto, existe una probabilidad considerable de que ocurra el traslape accidental de señales no equivalentes. La ventaja de utilizar un instrumento con una fuerza de campo mayor (digamos, 500 MHz) en lugar de una fuerza de campo menor (200 MHz) es que las diferentes absorciones de RMN se separan más ampliamente en las fuerzas de campo mayores; por tanto, se disminuyen las posibilidades de que dos señales se traslapen accidentalmente, y se vuelve más fácil la interpretación de los espectros; por ejemplo, dos señales que únicamente están separadas 20 Hz a 200 MHz (0.1 ppm) están separadas 50 Hz a 500 MHz (todavía 0.1 ppm).

Problema 13.4

Los siguientes picos de ^{1}H-RMN fueron registrados en un espectrómetro que opera a 200 MHz. Convierta cada uno a unidades δ.

(a) $CHCl_3$; 1454 Hz **(b)** CH_3Cl; 610 Hz
(c) CH_3OH; 693 Hz **(d)** CH_2Cl_2; 1060 Hz

Problema 13.5

Cuando se registra el espectro de ^{1}H-RMN de la acetona, CH_3OCH_3, en un instrumento que opera a 200 MHz, se ve una sola resonancia bien definida a 2.1 δ.

(a) ¿Cuántos Hz hacia el campo bajo a partir del TMS corresponden a la resonancia de la acetona?
(b) Si se registrara el espectro de ^{1}H-RMN de la acetona a 500 MHz, ¿cuál sería la posición de la absorción en unidades δ?
(c) ¿Cuántos Hz hacia el campo bajo a partir del TMS corresponden a una resonancia de 500 MHz?

13.4 Espectroscopía de ^{13}C-RMN: promedio de la señal y TF-RMN

Todo lo que hemos visto hasta ahora acerca de la espectroscopía de RMN se aplica tanto a los espectros de ^{1}H como a los de ^{13}C, aunque ahora nos enfocaremos en la espectroscopía de ^{13}C debido a que es mucho más fácil de interpretar. Lo que aprenderemos ahora acerca de la interpretación de los espectros de ^{13}C simplificará la explicación subsecuente de los espectros de ^{1}H.

En cierto modo, es sorprendente que la RMN de carbono sea posible, porque después de todo, el ^{12}C, isótopo del carbono más abundante, no tiene espín nuclear y no puede verse por RMN. El carbono 13 es el único isótopo natural del carbono con un espín nuclear, pero su abundancia natural es de únicamente 1.1 por ciento; por tanto, sólo alrededor de 1 de cada 100 carbonos en una muestra orgánica es observable por RMN; sin embargo, el problema de la poca abundancia ha sido resuelto por el uso del *promedio de la señal* y por *la RMN transformada de Fourier* **(TF-RMN)**. El promedio de la señal aumenta la sensibilidad del instrumento y la TF-RMN aumenta la velocidad del instrumento.

La baja abundancia natural de ^{13}C significa que cualquier espectro de RMN individual es extremadamente "ruidoso". Esto es, las señales son tan débiles que están atestadas con ruido electrónico aleatorio de fondo, como se muestra en la **figura 13.6a** en la siguiente página; sin embargo, si se suman y se promedian cientos o miles de corridas individuales con una computadora, resulta un espectro enormemente mejorado (figura 13.6b). El sonido de fondo, debido a su naturaleza aleatoria, promedia cero, mientras que las señales diferentes de cero destacan claramente; desafortunadamente, se limita el valor del promedio de la señal cuando se utiliza el método de operación de espectrómetro de RMN descrito en la **sección 13.2** debido a que toma de 5 a 10 minutos obtener un solo espectro; por tanto, si se utiliza el promedio de la señal se necesita una forma más rápida de obtener espectros.

En el método de operación del espectrómetro de RMN descrito en la **sección 13.2**, se mantiene la frecuencia de rf mientras se varía la fuerza del campo magnético, por lo que se registran secuencialmente todas las señales en el espectro. Sin embargo, en la técnica de TF-RMN utilizada por los espectrómetros modernos, todas las señales se registran simultáneamente. Se coloca una muestra en un campo magnético de fuerza constante y se irradia con un impulso corto de energía de rf que abarca todo el intervalo de frecuencias útiles. Todos los núcleos de ^{1}H y de ^{13}C en la muestra resuenan a la vez, dando una señal compuesta compleja que se manipula matemáticamente utilizando

las llamadas transformadas de Fourier y se muestra de la manera usual. Debido a que se recolectan a la vez todas las señales de resonancia, sólo toma pocos segundos registrar todo el espectro en lugar de unos cuantos minutos.

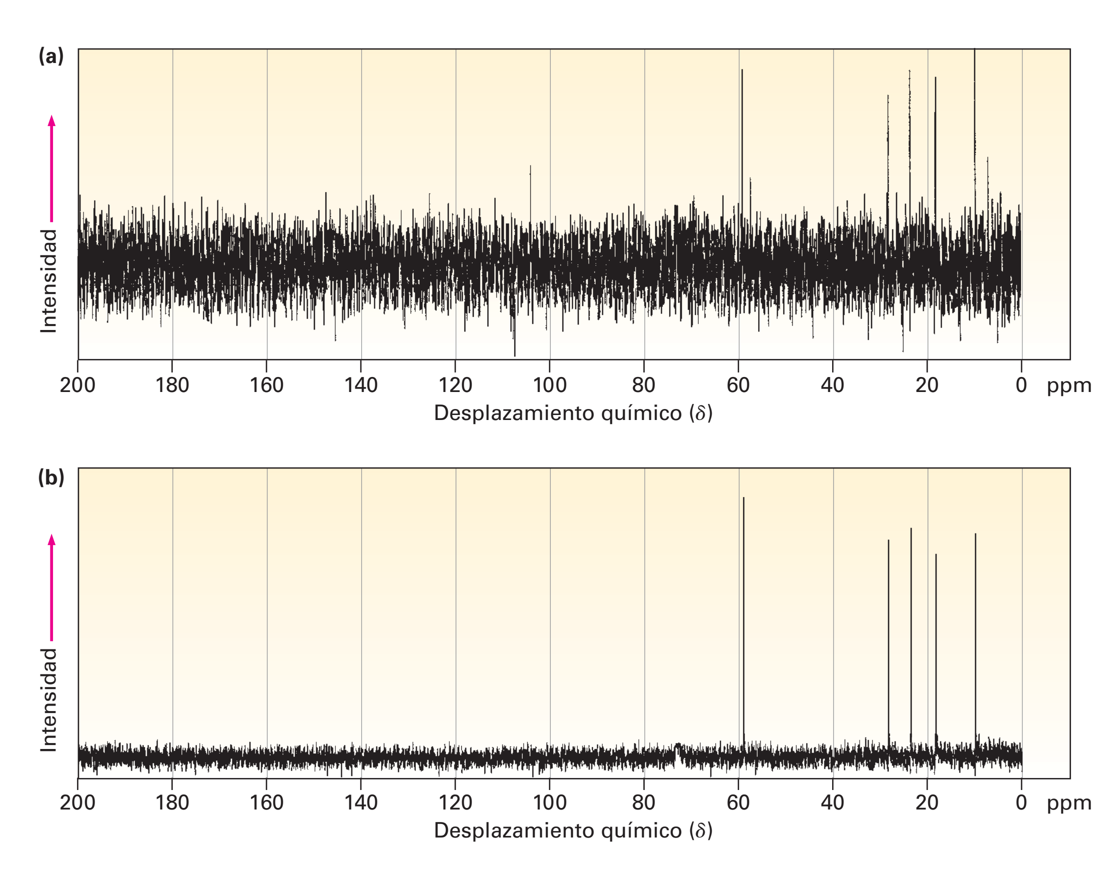


Figura 13.6 Los espectros de ^{13}C-RMN del 1-pentanol $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2OH$. El espectro **(a)** es una sola corrida que muestra la gran cantidad de ruido de fondo. El espectro **(b)** es un promedio de 200 corridas.

Combinar la velocidad de TF-RMN con la mejora de sensibilidad de la señal promedio es lo que da su poder a los espectrómetros de RMN modernos. Literalmente pueden tomarse miles de espectros y promediarse en unas cuantas horas, lo que resulta en una sensibilidad tan alta que puede obtenerse un espectro de ^{13}C-RMN con menos de 0.1 mg de muestra y puede registrarse un espectro de ^{1}H con sólo unos cuantos *micro*gramos.

13.5 Características de la espectroscopía de ^{13}C-RMN

En su definición más sencilla, la ^{13}C-RMN hace posible contar el número de átomos de carbono diferentes en una molécula. Obsérvese los espectros de ^{13}C-RMN del acetato de metilo y del 1-pentanol mostrados previamente en las figuras 13.3b y 13.6b. En cada caso, se observa una sola línea de resonancia bien definida para cada átomo de carbono diferente.

La mayor parte de las resonancias del ^{13}C están entre 0 y 220 ppm hacia el campo bajo a partir de la línea de resonancia de TMS, con el desplazamiento químico exacto de cada resonancia de ^{13}C dependiente del ambiente electrónico del carbono en la molécula. La **figura 13.7** muestra la correlación del desplazamiento químico con el ambiente.

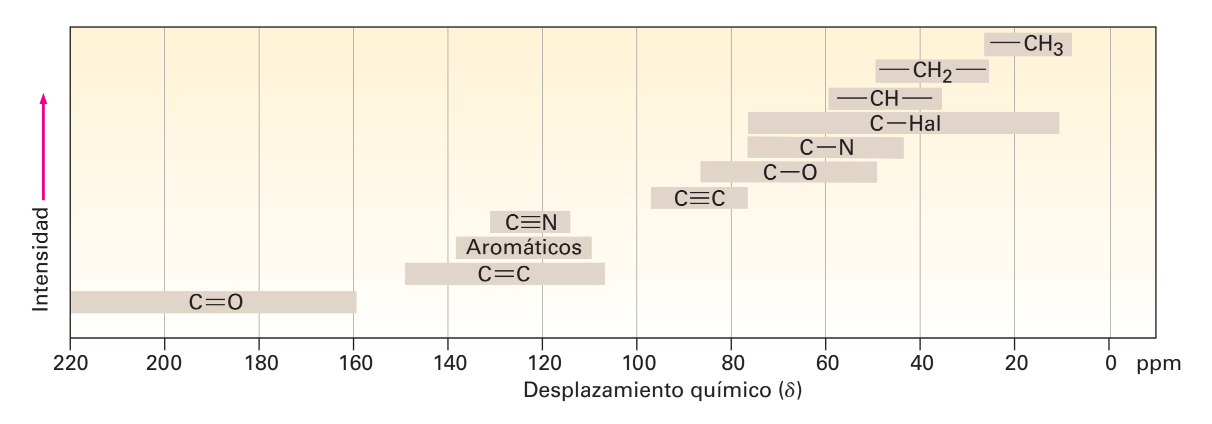
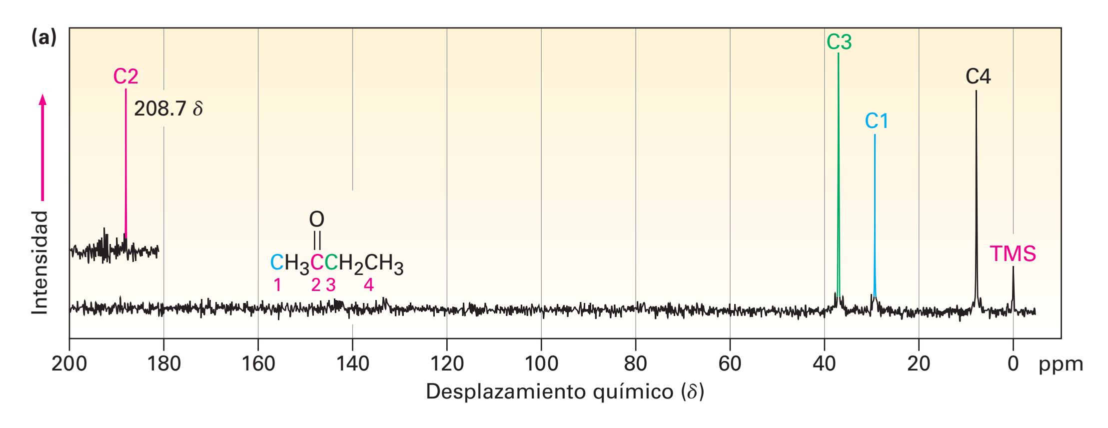


Figura 13.7 Correlaciones de desplazamiento químico para ^{13}C-RMN.

Los factores que determinan los desplazamientos químicos son complejos, pero es posible hacer algunas generalizaciones a partir de la información en la figura 13.7. Una tendencia es que se afecta el desplazamiento químico de un carbono por la electronegatividad de los átomos vecinos. Los carbonos unidos al oxígeno, al nitrógeno y al halógeno absorben hacia el campo bajo (a la izquierda) de los carbonos de alcanos típicos. Debido a que los átomos electronegativos atraen electrones, los apartan de los átomos de carbono vecinos, ocasionando que se desprotejan esos átomos y se pongan en resonancia en un campo menor.

Otra tendencia es que por lo general los carbonos con hibridación sp^3 absorben de 0 a 90 δ, mientras que los carbonos con hibridación sp^2 absorben de 100 a 220 δ. Los carbonos carbonílicos (C=O) son particularmente distinguibles en la ^{13}C-RMN y se encuentran siempre en el extremo del campo bajo del espectro, de 160 a 220 δ. La **figura 13.8** muestra los espectros de ^{13}C-RMN de la 2-butanona y de la *para*-bromoacetofenona e indica las asignaciones de los picos. Nótese que en cada caso los carbonos del C=O están en la orilla izquierda del espectro.



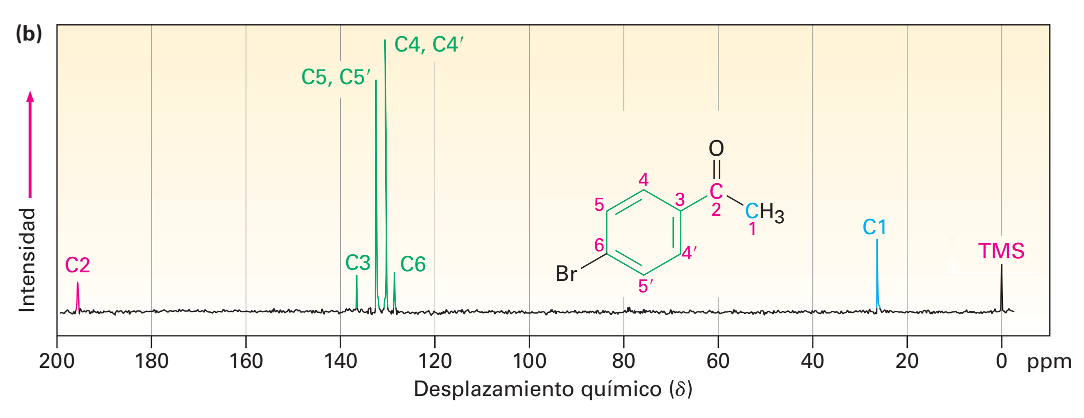


Figura 13.8 Los espectros de ^{13}C-RMN de **(a)** la 2-butanona y **(b)** de la *para*-bromoacetofenona.

El espectro de RMN del ^{13}C de la *para*-bromoacetofenona es interesante en varios aspectos. Nótese en particular que sólo se observan seis absorciones del carbono, aun cuando la molécula contiene ocho carbonos. La *para*-bromoacetofenona tiene un plano de simetría que hace equivalentes a los carbonos 4 y 4′ y a los carbonos 5 y 5′ del anillo. (Recuérdese de la **sección 2.4** que los anillos aromáticos tienen dos formas resonantes.) Por tanto, los seis carbonos del anillo sólo muestran cuatro absorciones en el intervalo de 128 a 137 δ.

***para*-Bromoacetofenona**

Un segundo punto interesante acerca de los espectros en la figura 13.8 es que los picos no son de tamaño uniforme, algunos son mayores que otros aun cuando son resonancias de un carbono (con excepción de los dos picos del carbono 2 de la *para*-bromoacetofenona). Esta diferencia en el tamaño de los picos es una característica general de los espectros de ^{13}C-RMN.

Ejemplo resuelto 13.1 Pronóstico de los desplazamientos químicos de los espectros de ^{13}C-RMN

¿En qué posiciones aproximadas esperaría que el acrilato de etilo, $H_2C{=}CHCO_2CH_2CH_3$, muestre absorciones de ^{13}C-RMN?

Estrategia

Identifique los carbonos distintos en la molécula y nótese si cada uno está en un grupo alquilo, vinílico, aromático o carbonílico. Utilizando la figura 13.7 a medida que sea necesario, prediga dónde absorbe cada uno.

Solución

El acrilato de etilo tiene cinco carbonos distintos: dos C=C diferentes, un C=O, un O—C y un C de alquilo. A partir de la figura 13.7, las absorciones posibles son

~130 δ ~180 δ ~60 δ ~15 δ

Las absorciones reales están en 14.1, 60.5, 128.5, 130.3 y 166.0 δ.

Problema 13.6

Prediga el número de líneas de resonancia de carbono que esperaría en los espectros de ^{13}C-RMN de los siguientes compuestos:

(a) Metilciclopentano **(b)** 1-Metilciclohexeno
(c) 1,2-Dimetilbenceno **(d)** 2-Metil-2-buteno

(e) O

(f) H_3C, CH_2CH_3, C=C, H_3C, CH_3

Problema 13.7

Proponga estructuras para los compuestos que se ajustan a las siguientes descripciones:

(a) Un hidrocarburo con siete líneas en su espectro de ^{13}C-RMN
(b) Un compuesto con seis carbonos con sólo cinco líneas en su espectro de ^{13}C-RMN
(c) Un compuesto con cuatro carbonos con tres líneas en su espectro de ^{13}C-RMN

Problema 13.8

Asigne las resonancias en el espectro de ^{13}C-RMN del propanoato de metilo, $CH_3CH_2CO_2CH_3$ **(figura 13.9)**.

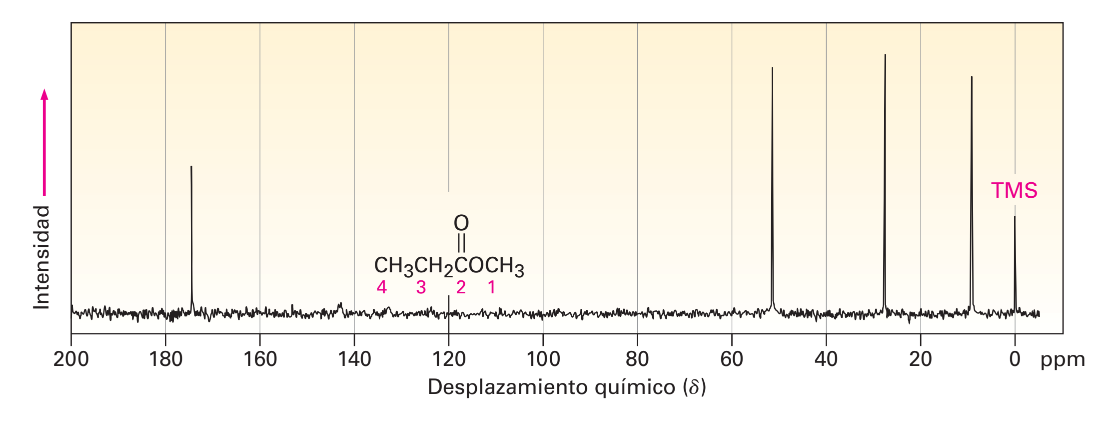


Figura 13.9 El espectro de ^{13}C-RMN del propanoato de metilo, problema 13.8.

13.6 Espectroscopía de ^{13}C-RMN DEPT

Las técnicas desarrolladas en años recientes hacen posible obtener grandes cantidades de información a partir de los espectros de ^{13}C-RMN; por ejemplo, la RMN-DEPT, por *ampliación sin distorsión por transferencia de polarización*, permite determinar el número de hidrógenos unidos a cada carbono en una molécula.

Por lo general un experimento DEPT se hace en tres etapas, como muestra la **figura 13.10** para el 6-metil-5-hepten-2-ol. La primera etapa es obtener un espectro ordinario (llamado espectro desacoplado de banda ancha) para localizar los desplazamientos químicos de todos los carbonos. Después, se obtiene un segundo espectro llamado DEPT-90, utilizando condiciones especiales en las que sólo aparecen señales debidas

a los carbonos del CH; están ausentes las señales debidas al CH_3, CH_2 y a carbonos cuaternarios. Finalmente, se obtiene un tercer espectro llamado DEPT-135, utilizando condiciones en las que aparecen resonancias de CH_3 y CH como señales positivas, las resonancias de CH_2 aparecen como señales *negativas* —esto es, como señales por debajo de la línea base— y otra vez están ausentes los carbonos cuaternarios.

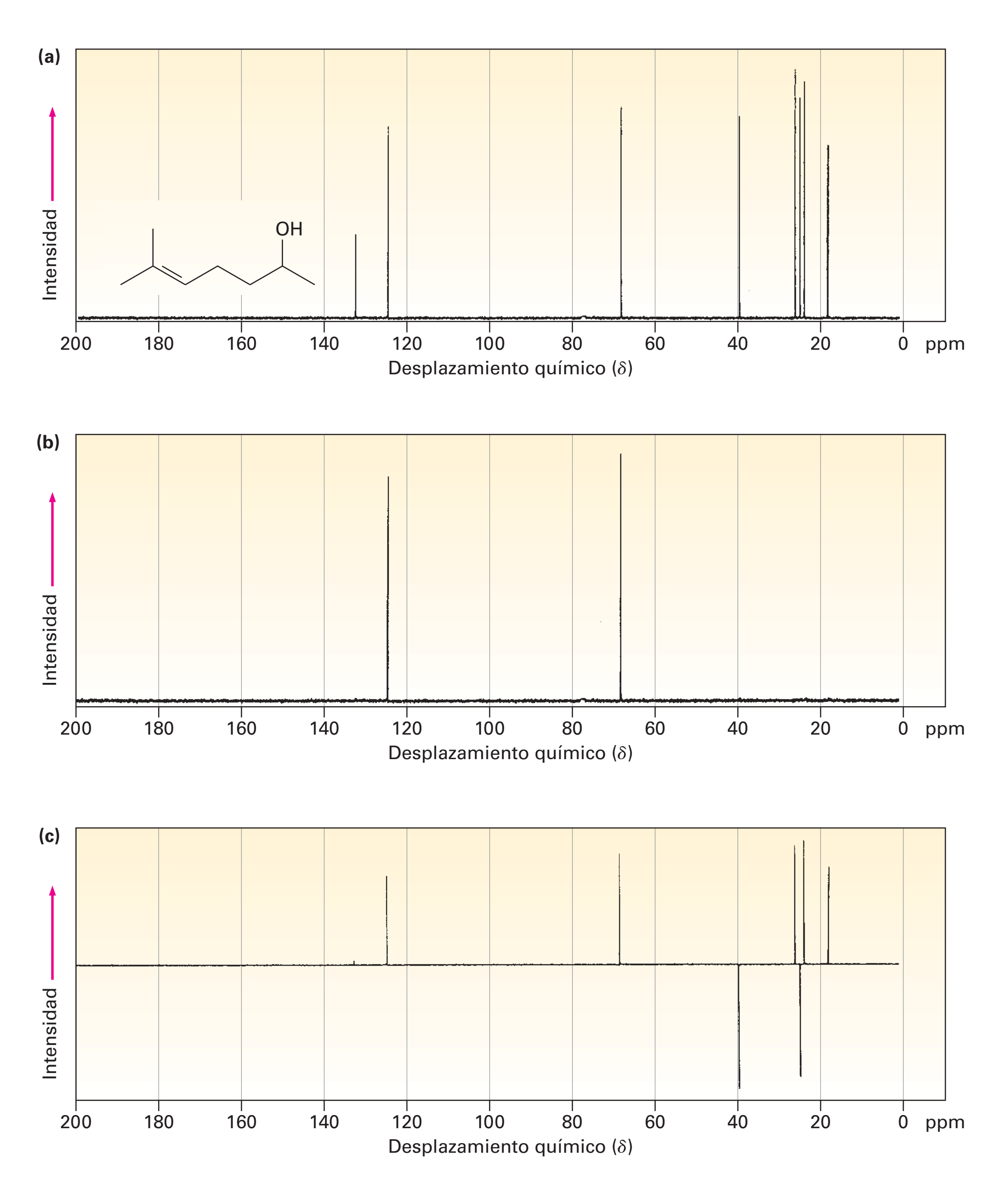


Figura 13.10 Los espectros de RMN-DEPT para el 6-metil 5-hepten-2-ol. El inciso **(a)** es un espectro desacoplado de banda ancha ordinario, el cual muestra señales para los ocho carbonos. El inciso **(b)** es un espectro DEPT-90, el cual sólo muestra señales para los carbonos de los dos CH. El inciso **(c)** es un espectro DEPT-135, el cual muestra señales positivas para los carbonos de los dos CH y los tres CH_3 y señales negativas para los carbonos de CH_2.

Reunir la información de los tres espectros, hace posible decir el número de hidrógenos unidos a cada carbono. Los carbonos de CH se identifican en el espectro DEPT-90, los carbonos del CH_2 se identifican como picos negativos en el espectro DEPT-135, los carbonos del CH_3 se identifican sustrayendo los picos CH de los picos positivos del espectro DEPT-135, y los carbonos cuaternarios se identifican sustrayendo todos los picos en el espectro DEPT-135 de los picos en el espectro desacoplado de banda ancha.

Desacoplado de banda ancha	DEPT-90	DEPT-135
C, CH, CH_2, CH_3	CH	CH_3, CH son positivos CH_2 es negativo

C	DEPT-135 sustraído de la banda ancha del espectro desacoplado
CH	DEPT-90
CH_2	DEPT-135 negativo
CH_3	DEPT-90 sustraído del DEPT-135 positivo

Asignación de una estructura química a partir del espectro de ^{13}C-RMN

Ejemplo resuelto 13.2

Proponga una estructura para un alcohol, $C_4H_{10}O$, que tiene la siguiente información espectral de ^{13}C-RMN:

^{13}C-RMN desacoplado de banda ancha: 19.0, 31.7, 69.5 δ
DEPT-90: 31.7 δ;
DEPT-135: pico positivo en 19.0 δ; pico negativo en 69.5 δ

Estrategia

Como se notó en la **sección 7.2**, por lo general esto ayuda con los compuestos de fórmula conocida pero de estructura desconocida para calcular el grado de insaturación del compuesto. En el ejemplo presente, una fórmula de $C_4H_{10}O$ corresponde a una molécula saturada de cadena abierta.

Para obtener información de los datos de ^{13}C, comencemos notando que el alcohol desconocido tiene *cuatro* átomos de carbono, aunque sólo tiene *tres* absorciones de RMN, lo cual implica que dos de los carbonos deben ser equivalentes. Observando los desplazamientos químicos, dos de las absorciones están en la región típica de los alcanos (19.0 y 31.7 δ), mientras uno está en la región de un carbono unido a un átomo electronegativo (69.5 δ) —oxígeno en este ejemplo—. El espectro DEPT-90 nos indica que el carbono del alquilo en 31.7 δ es terciario (CH); el espectro DEPT-135 nos indica que el carbono de alquilo en 19.0 δ es un metilo (CH_3) y que el carbono unido al oxígeno (69.5 δ) es secundario (CH_2). Probablemente los dos carbonos de los metilos equivalentes están unidos al mismo carbono terciario, $(CH_3)_2CH-$. Ahora podemos reunir las piezas para proponer una estructura: 2-metil-1-propanol.

Solución

31.7
H H
69.5
H_3C
C
C
OH
19.0
H_3C
H

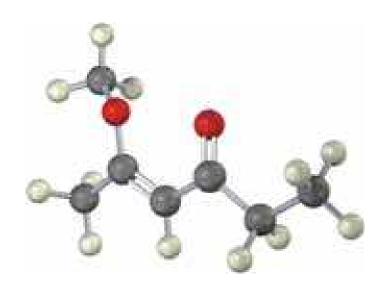
2-Metil-1-propanol

Problema 13.9

Asigne un desplazamiento químico para cada carbono en el 6-metil-5-hepten-2-ol (figura 13.10).

Problema 13.10

Estime el desplazamiento químico de cada carbono en la siguiente molécula; pronostique cuáles carbonos aparecerán en el espectro DEPT-90, cuáles presentarán señales positivas en el espectro DEPT-135 y cuáles darán señales negativas en el espectro DEPT-135.



Problema 13.11

Proponga una estructura para un hidrocarburo aromático, $C_{11}H_{16}$, que tiene la siguiente información espectral de ^{13}C-RMN:

Desacoplado de banda ancha: 29.5, 31.8, 50.2, 125.5, 127.5, 130.3, 139.8 δ

DEPT-90: 125.5, 127.5, 130.3 δ

DEPT-135: picos positivos en 29.5, 125.5, 127.5, 130.3 δ, pico negativo en 50.2 δ

13.7 Usos de la espectroscopía de ^{13}C-RMN

La información derivada de la espectroscopía de ^{13}C-RMN es extraordinariamente útil para la determinación de la estructura; no sólo podemos contar el número de átomos de carbono distintos en una molécula, sino que también podemos obtener información acerca del ambiente electrónico de cada carbono e incluso podemos encontrar cuántos protones están unidos a cada uno. Como resultado, podemos responder varias preguntas estructurales que no son respondidas por la espectroscopía de IR o la espectrometría de masas.

He aquí un ejemplo: ¿cómo podemos demostrar que la reacción de eliminación E2 de un ha-luro de alquilo sigue la regla de Zaitsev **(sección 11.7)**? ¿El tratamiento del 1-cloro-1-metilciclohexano con una base fuerte conduce predominantemente al alqueno trisustituido 1-metilciclohexeno o al alqueno disustituido metilenciclohexano disustituido?

H_3C Cl — KOH / Etanol → CH_3 o CH_2 ?

1-Cloro-1-metilciclohexano **1-Metilciclohexeno** **Metilenciclohexano**

El 1-metilciclohexeno tendrá cinco resonancias de carbonos con hibridación sp^3 en el intervalo de 30 a 50 δ y dos resonancias de carbono con hibridación sp^3 entre 100 y 150 δ. Sin embargo, el metilenciclohexano, a causa de su simetría, sólo tiene tres

picos de resonancia de carbono sp^3 y dos picos de carbonos con hibridación sp^2. El espectro del producto real de la reacción, mostrado en la **figura 13.11**, identifica claramente al 1-metilciclohexeno como el producto de esta reacción E2.

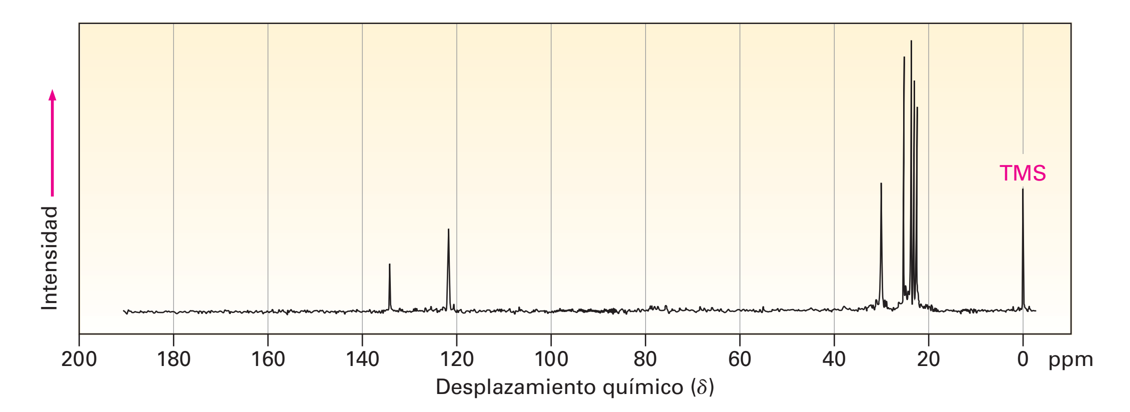


Figura 13.11 Espectro de ^{13}C-RMN del 1-metilciclohexeno, el producto de la reacción E2 del tratamiento de 1-cloro-1-metilciclohexano con la base.

Problema 13.12

En la **sección 9.3** vimos que la adición de HBr a un alquino terminal conduce al producto de adición de Markovnikov, con el Br unido al carbono más sustituido, ¿cómo puede utilizar la técnica de ^{13}C-RMN para identificar el producto de la adición de 1 equivalente de HBr al 1-hexino?

13.8 Espectroscopía de ^{1}H-RMN y equivalencia de protones

Habiendo visto ya los espectros de ^{13}C, ahora enfoquemos la espectroscopía de ^{1}H-RMN. Debido a que cada hidrógeno electrónicamente distinto en una molécula tiene su propia absorción única, un uso de la ^{1}H-RMN es para determinar cuántos tipos de hidrógenos no equivalentes electrónicamente están presentes del acetato de metilo, que se mostró previamente en la figura 13.3a en la página 459, hay dos señales, que corresponden a los dos tipos de protones no equivalentes presentes, protones del $CH_3C{=}O$ y protones del $-OCH_3$.

Para moléculas relativamente pequeñas, con frecuencia un rápido vistazo a su estructura es suficiente para decidir cuántos tipos de protones están presentes y, por tanto, cuántas absorciones de RMN pueden aparecer; sin embargo, en caso de duda de la equivalencia o no equivalencia de dos protones, puede determinarse comparando las estructuras que se formarían si se reemplazara cada hidrógeno por un grupo X. Existen cuatro posibilidades.

- Una posibilidad es que los protones no estén químicamente relacionados y, por tanto, no sean equivalentes. Si es así, los productos formados en el reemplazo de H por X serían isómeros constitucionales diferentes; por ejemplo, en el butano los protones del $-CH_3$ son diferentes a los protones del $-CH_2-$; por tanto,

darían productos finales diferentes en el reemplazo por X, y probablemente mostrarían absorciones de RMN diferentes.

Reemplace H o H con X

o

Los hidrógenos del $-CH_2-$ y del $-CH_3$ no están relacionados y tienen absorciones de RMN diferentes.

Los dos productos de sustitución son isómeros constitucionales.

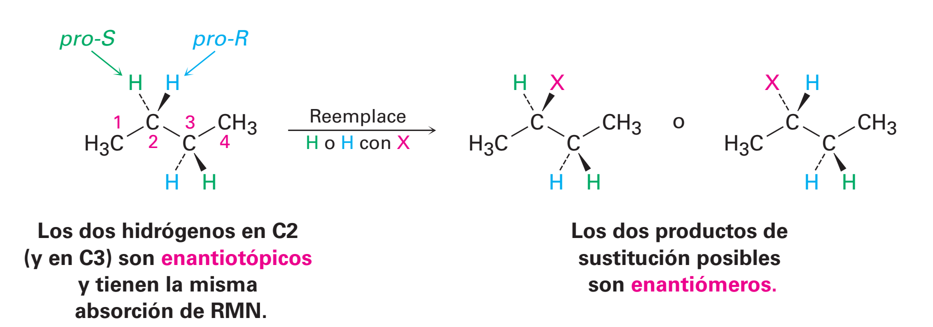
- Una segunda posibilidad es que los protones sean idénticos químicamente y, por tanto, equivalentes electrónicamente. Si es así, se formaría el mismo producto independientemente de cuál H se reemplace por X; por ejemplo, en el butano los seis hidrógenos de los $-CH_3$ en C1 y C4 son idénticos, lo que daría la estructura idéntica en el reemplazo por X, y mostraría la misma absorción de RMN, por lo que se dice que tales protones son **homotópicos**.

Reemplace un H con X

Los 6 hidrógenos de los $-CH_3$ son homotópicos y tienen las mismas absorciones de RMN.

Sólo es posible un producto de sustitución.

- La tercera posibilidad es un poco más sutil, aunque a primera vista parecen homotópicos, de hecho los dos hidrógenos del $-CH_2-$ en C2 en el butano (y los dos hidrógenos del $-CH_2-$ en C3), no son idénticos. El reemplazo de un hidrógeno en C2 (o C3) formaría un nuevo centro quiral, por lo que resultarían enantiómetos diferentes **(sección 5.1)** en función de si el hidrógeno *pro-R* o *pro-S* es sustituido **(sección 5.11)**. Se dice que tales hidrógenos, cuyos reemplazos por X conducirían a enantiómeros diferentes, son **enantiotópicos**. Los hidrógenos enantiotópicos, aun cuando no son idénticos, a pesar de todo son equivalentes electrónicamente y por tanto tienen la misma absorción de RMN.



Los dos hidrógenos en C2 (y en C3) son enantiotópicos y tienen la misma absorción de RMN.

Los dos productos de sustitución posibles son enantiómeros.

- La cuarta posibilidad surge en las moléculas quirales, como el (*R*)-2-butanol; los dos hidrógenos del $-CH_2-$ en C3 no son homotópicos ni enantiotópicos. Dado que el reemplazo de un hidrógeno en C3 formaría un segundo centro quiral, resultaría diastereómeros diferentes **(sección 5.6)** dependiendo de si se reemplaza el hidrógeno *pro-R* o *pro-S*. Se dice que tales hidrógenos, cuyos reemplazos por X conducen a diastereómeros diferentes, son **diastereotópicos**. Los hidrógenos diastereotópicos no son química ni electrónicamente equivalentes, son completamente diferentes y probablemente mostrarían absorciones de RMN diferentes.

H OH
1 C 3 CH3
H3C 2 C 4
H H
pro-S *pro-R*

Reemplace
H o H con X

H OH
H3C C CH3
C
X H

o

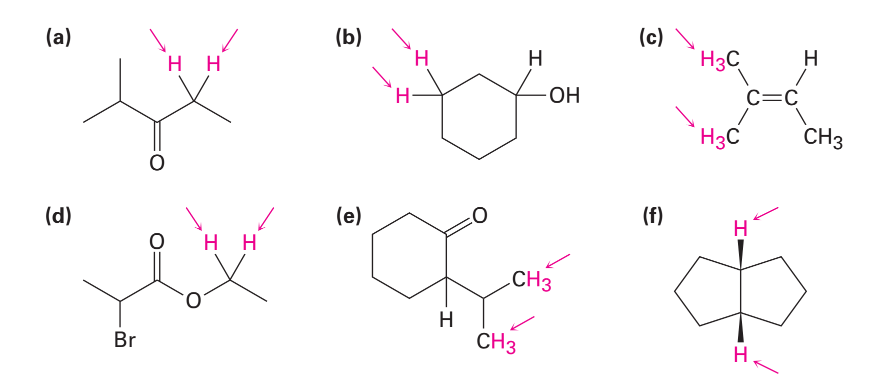
H OH
H3C C CH3
C
H X

Los dos hidrógenos en C3 son diastereotópicos y tienen absorciones de RMN diferentes.

Los dos productos de sustitución posibles son diastereómeros.

Problema 13.13

Identifique los conjuntos de protones indicados como no relacionados, homotópicos, enantiotópicos o diastereotópicos:



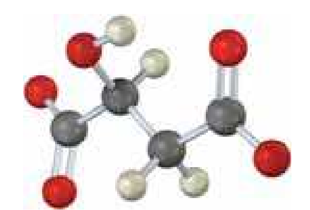
Problema 13.14

¿Cuántos tipos de protones no equivalentes electrónicamente están presentes en cada uno de los siguientes compuestos y, por tanto, cuántas absorciones de RMN puede esperar en cada uno?

(a) CH_3CH_2Br **(b)** $CH_3OCH_2CH(CH_3)_2$ **(c)** $CH_3CH_2CH_2NO_2$
(d) Metilbenceno **(e)** 2-Metil-1-buteno **(f)** *cis*-3-Hexeno

Problema 13.15

¿Cuántas absorciones esperaría que tenga el (*S*)-malato, un intermediario en el metabolismo de carbohidratos, en su espectro de ^{1}H-RMN? Explique



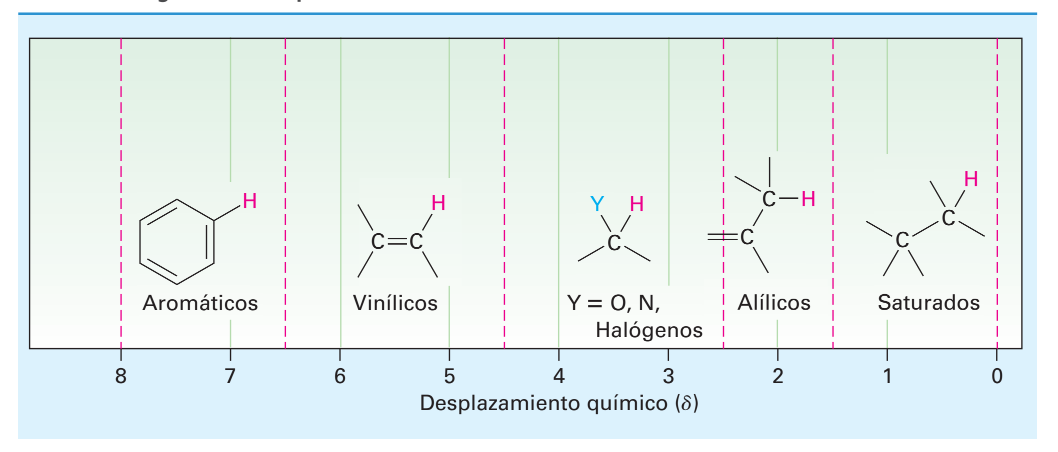
(*S*)-Malato

13.9 Desplazamientos químicos en la espectroscopía de ^{1}H-RMN

Previamente mencionamos que las diferencias en los desplazamientos químicos son ocasionadas por los pequeños campos magnéticos locales de los electrones que rodean a los diferentes núcleos. Los núcleos que están más fuertemente protegidos por los electrones requieren de la aplicación de un campo mayor para ponerlos en resonancia y, por lo tanto, absorben en el lado derecho de la gráfica de RMN. Los núcleos que están menos fuertemente protegidos necesitan un menor campo aplicado para la resonancia y, por lo tanto, absorben en el lado izquierdo de la gráfica de RMN.

La mayor parte de los desplazamientos químicos de ^{1}H quedan en el intervalo de 0 a 10 δ, el cual puede dividirse en las cinco regiones que se muestran en la tabla 13.2. Al recordar las posiciones de estas regiones, con frecuencia es posible decir de un vistazo qué tipos de protones contiene una molécula.

Tabla 13.2 Regiones del espectro de ^{1}H-RMN



La tabla 13.3 muestra con más detalle la correlación del desplazamiento químico de ^{1}H con el ambiente electrónico. En general, los protones unidos a los carbonos saturados con hibridación sp^3 absorben en campos mayores, mientras que los protones unidos a los carbonos con hibridación sp^2 absorben en campos menores. Los protones en los carbonos que están unidos a los átomos electronegativos, como N, O u halógeno, también absorben en campos menores.

Ejemplo resuelto 13.3 Pronóstico de los desplazamientos químicos en los espectros de ^{1}H-RMN

El 2,2-dimetilpropanoato de metilo, $(CH_3)_3CCO_2CH_3$, tiene dos picos en su espectro de ^{1}H-RMN, ¿cuáles son sus desplazamientos químicos aproximados?

Estrategia

Identifique los tipos de hidrógenos en la molécula y note si cada uno es de alquilo, vinílico o vecino de un átomo electronegativo. Pronostique dónde absorbe cada uno utilizando la tabla 13.3 si es necesario.

Solución

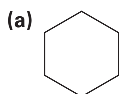
Los protones del $-OCH_3$ absorben alrededor de 3.5 a 4.0 δ porque están en el carbono unido al oxígeno; los protones del $(CH_3)_3C-$ absorben cerca del 1.0 δ porque típicamente son característicos de los alcanos.

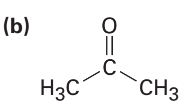
Tabla 13.3 Correlación del desplazamiento químico de ^{1}H con el ambiente

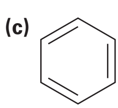
Tipo de hidrógeno		Desplazamiento químico (δ)	Tipo de hidrógeno		Desplazamiento químico (δ)
Referencia	$Si(CH_3)_4$	0	Alcohol	—C—O—H	2.5–5.0
Alquilo (primario)	$—CH_3$	0.7–1.3	Alcohol, éter	H—C—O—	3.3–4.5
Alquilo (secundario)	$—CH_2—$	1.2–1.6	Vinílico	C=C—H	4.5–6.5
Alquilo (terciario)	—CH—	1.4–1.8	Arilo	Ar—H	6.5–8.0
Alílico	C=C—C—H	1.6–2.2	Aldehído	—C(=O)—H	9.7–10.0
Metil cetona	$—C(=O)—CH_3$	2.0–2.4	Ácido carboxílico	—C(=O)—O—H	11.0–12.0
Metil aromático	$Ar—CH_3$	2.4–2.7			
Alquinil	—C≡C—H	2.5–3.0			
Halogenuro de alquilo	H—C—Hal	2.5–4.0			

Problema 13.16

Cada uno de los siguientes compuestos tiene un solo pico de ^{1}H-RMN, ¿dónde esperaría que absorba aproximadamente cada uno de los compuestos?

(a) 

(b) 

(c) 

(d) CH_2Cl_2

(e) OHC—CHO (H—C(=O)—C(=O)—H)

(f) $(H_3C)_2N—CH_3$

Problema 13.17

Identifique los diferentes tipos de protones no equivalentes en las siguientes moléculas y diga dónde esperaría que absorba cada uno:

CH_3O—C_6H_4—CH=CH—CH_2CH_3

13.10 Integración de absorciones de ^{1}H-RMN: conteo de protones

Observe el espectro de ^{1}H-RMN del 2,2-dimetilpropanoato de metilo en la **figura 13.12**. Hay dos picos que corresponden a los dos tipos de protones, pero no son del mismo tamaño; el pico en 1.2 δ debido a los protones del $(CH_3)_3C-$, es mayor que el pico de 3.7 δ debido a los protones del $-OCH_3$.

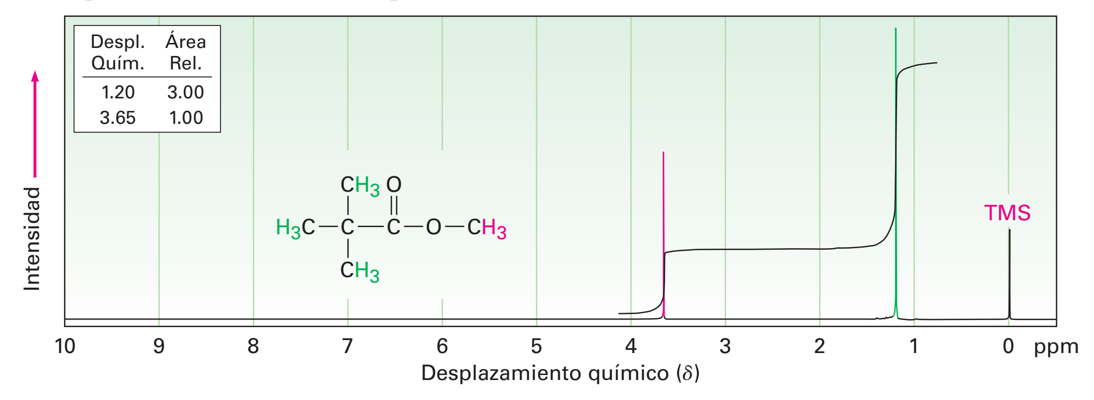


Figura 13.12 El espectro de ^{1}H-RMN del 2,2-dimetilpropanoato de metilo. Al integrar los picos en una manera de "etapa escalonada" muestra que tienen una relación 1 : 3, que corresponde a la relación del número de protones (3 : 9) responsable de cada pico. Los instrumentos modernos ofrecen una lectura digital directa de la relación de las áreas de los picos.

El área bajo cada pico es proporcional al número de protones que ocasionan ese pico; al medir electrónicamente, o al **integrar**, el área bajo cada pico, es posible medir el número relativo de los diferentes tipos de protones en una molécula.

Los modernos instrumentos de RMN proporcionan una lectura digital de la relación de las áreas de los picos, pero un método visual más viejo muestra las áreas de pico integradas como una línea de escalera, con la altura de cada paso proporcional al área bajo el pico, y por lo tanto, proporcional al número relativo de protones que causan el pico. Por ejemplo, las dos etapas para las señales en el 2,2-dimetilpropanoato de metilo tienen una relación de altura 1:3 (o 3:9) cuando se integran —exactamente lo esperado dado que los tres protones del $-OCH_3$ son equivalentes y los nueve protones del $(CH_3)_3C-$ son equivalentes.

Problema 13.18

¿Cuántas señales esperaría en el espectro de ^{1}H-RMN del 1,4-dimetilbenceno (*para*-xileno o *p*-xileno)? ¿Qué relación de las áreas de los picos esperaría en la integración del espectro? Refiérase a la tabla 13.3 para los desplazamientos químicos aproximados y dibuje cómo sería el espectro. (Recuérdese de la **sección 2.4** que los anillos aromáticos tienen dos formas resonantes.)

CH_3

H_3C

***p*-Xileno**

13.11 Desdoblamiento espín-espín en los espectros de ^{1}H-RMN

En los espectros de ^{1}H-RMN que hemos visto hasta ahora, cada uno de los diferentes tipos de protones en una molécula ha originado un solo pico, aunque con frecuencia sucede que la absorción de un protón se desdobla en picos múltiples, llamado **multiplete**. Por ejemplo, en el espectro de ^{1}H-RMN del bromoetano, mostrado en la **figu-**

ra 13.13, los protones del $-CH_2Br$ aparecen como cuatro picos (un *cuarteto*) centrados en 3.42 δ y los protones del $-CH_3$ aparecen como tres picos (un *triplete*) centrados en 1.68 δ.

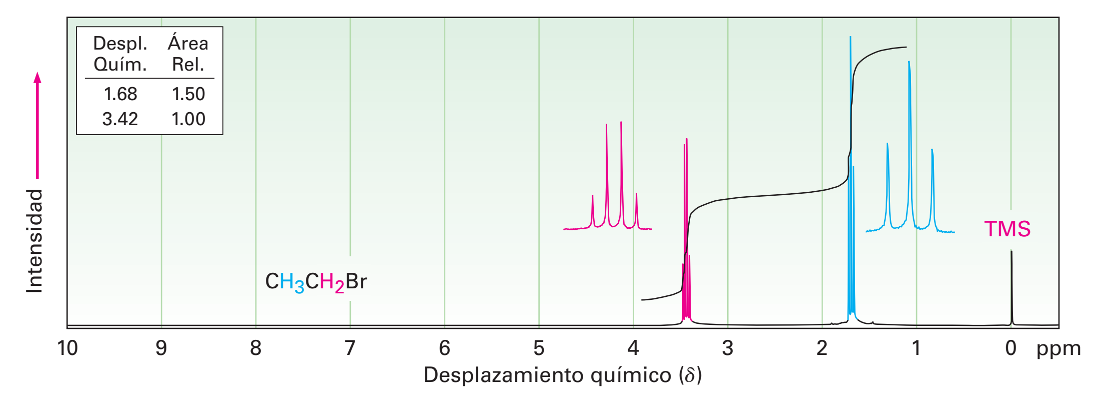


Figura 13.13 El espectro de ¹H-RMN del bromoetano, CH_3CH_2Br. Los protones del $-CH_2Br$ aparecen como un cuarteto en 3.42 δ, y los protones del $-CH_3$ aparecen como un triplete en 1.68 δ.

Llamado **desdoblamiento espín-espín**, las absorciones múltiples de un núcleo son ocasionadas por la interacción, o **acoplamiento**, de los espines de los núcleos cercanos; en otras palabras, el pequeño campo magnético producido por un núcleo afecta el campo magnético sentido por los núcleos vecinos, por ejemplo, observe los protones del $-CH_3$ en el bromoetano. Los tres protones equivalentes del $-CH_3$ son vecinos de otros dos núcleos magnéticos —los dos protones en el grupo $-CH_2Br$ adyacente—. Cada uno de los protones del $-CH_2Br$ vecino tienen su propio espín nuclear, el cual puede alinearse con o contra el campo aplicado, produciendo un pequeño efecto que es sentido por los protones del $-CH_3$.

Como se muestra en la **figura 13.14**, existen tres maneras en las que pueden alinearse los espines de los dos protones del $-CH_2Br$. Si ambos espines de los protones se alínean con el campo aplicado, el campo efectivo total sentido por los protones del $-CH_3$ vecino es ligeramente mayor de lo que sería en el caso contrario. En consecuencia, el campo aplicado necesario para ocasionar la resonancia se reduce ligeramente. De manera alternativa, si uno de los espines de los protones del $-CH_2Br$ se alínea con el campo y uno se alínea contra el campo, no hay efecto en los protones del $-CH_3$ vecino. (Hay dos maneras en las que puede ocurrir este arreglo, que dependen de cuál de los espines de los dos protones se alínea de esta manera.) Finalmente, si ambos espines de los protones del $-CH_2Br$ se alínean contra el campo aplicado, el campo efectivo sentido por los protones del $-CH_3$ es ligeramente menor de lo que sería en el caso contrario y el campo aplicado necesario para la resonancia se incrementa ligeramente.

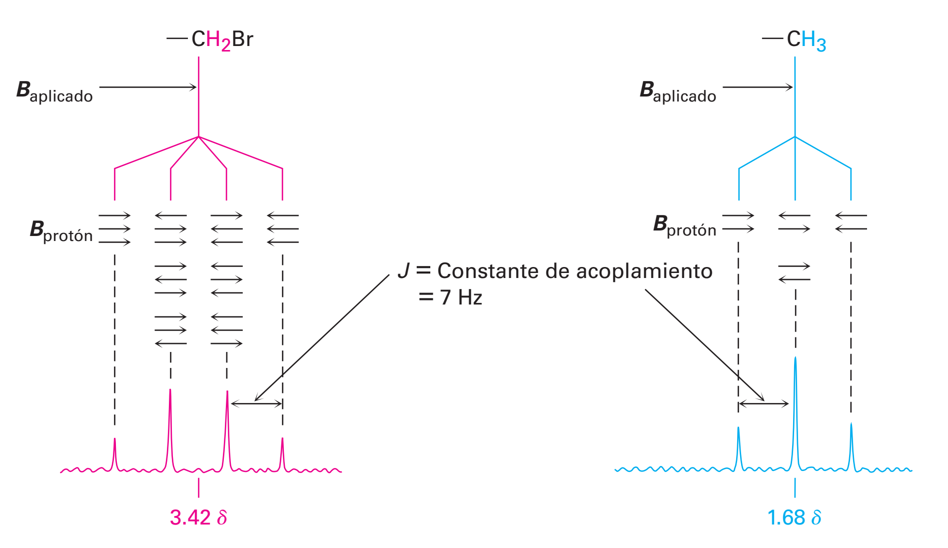


Figura 13.14 El origen del desdoblamiento espín-espín en el bromoetano. Los espines nucleares de los protones vecinos, indicados por flechas horizontales, se alínean con o contra el campo aplicado, ocasionando el desdoblamiento de las absorciones en multipletes.

Cualquier molécula dada tiene únicamente una de las tres alineaciones posibles de los espines del $-CH_2Br$, pero en una gran colección de moléculas, están representados los tres estados de espín en una relación estadística de 1:2:1; por tanto, podemos encontrar que los protones del $-CH_3$ vecino se ponen en resonancia a tres valores ligeramente diferentes del campo aplicado, y en el espectro de RMN vemos un triplete 1:2:1. Una resonancia está un poco por encima de donde estaría sin acoplamiento, una está en el mismo lugar en donde estaría sin acoplamiento y la tercera resonancia está un poco por debajo de donde estaría sin acoplamiento.

De la misma manera en que la absorción del $-CH_3$ del bromoetano se desdobla en un triplete, la absorción del $-CH_2Br$ se desdobla en un cuarteto. Los tres espines de los protones del $-CH_3$ vecino pueden alinearse en cuatro combinaciones posibles: los tres con el campo aplicado, dos con y uno contra (tres maneras), uno con y dos contra (tres maneras) o los tres contra; por tanto se producen cuatro picos para los protones del $-CH_2Br$ en una relación 1:3:3:1.

Como regla general, llamada **regla $n + 1$**, los protones que tienen n protones vecinos equivalentes muestran $n + 1$ señales es su espectro de RMN; por ejemplo, el espectro del 2-bomopropano en la **figura 13.15** muestra un doblete en 1.71 δ y un multiplete de siete líneas, o *septeto*, en 4.28 δ. El septeto es ocasionado por el desdoblamiento de la señal del protón del $-CHBr-$ por los seis protones vecinos equivalentes en los dos grupos metilo ($n = 6$ conduce a $6 + 1 = 7$ picos). El doblete se debe al desdoblamiento de la señal de los seis protones metilo equivalentes por el único protón del $-CHBr-$ ($n = 1$ conduce a 2 picos). La integración confirma la relación esperada de 6:1.

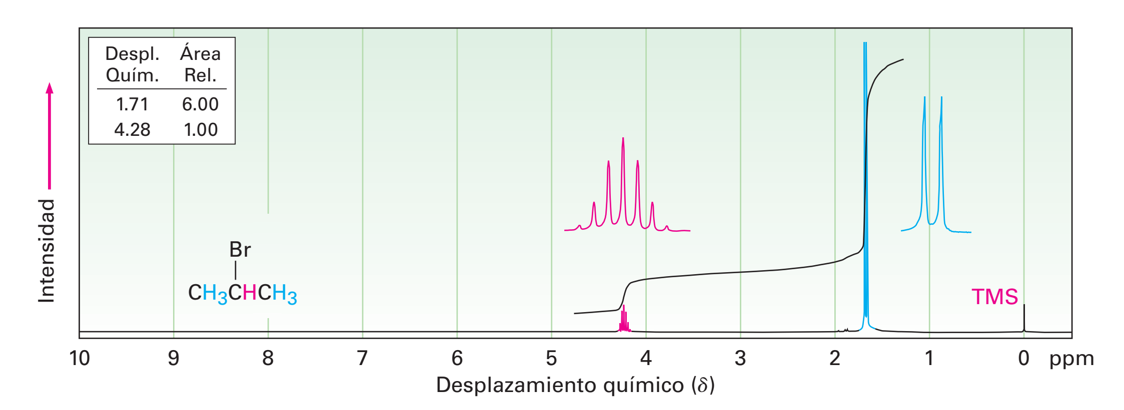


Figura 13.15 El espectro de ^{1}H-RMN del 2-bromopropano. La señal del protón del $-CH_3$ en 1.71 δ se desdobla en un doblete, y la señal del protón del $-CHBr-$ en 4.28 δ se desdobla en un septeto. Nótese que la distancia entre los picos —la *constante de acoplamiento*— es la misma en ambos multipletes. Note también que los dos picos externos del septeto son tan pequeños que casi se pierden.

Se llama **constante de acoplamiento** a la distancia entre los picos en un multiplete y se denota por J. Las constantes de acoplamiento se miden en hertz y por lo general caen en el intervalo de 0 a 18 Hz. El valor exacto de la constante de acoplamiento entre dos protones vecinos depende de la geometría de la molécula, pero un valor típico para un alcano de cadena abierta es $J = 6$ a 8 Hz. La misma constante de acoplamiento es compartida por ambos grupos de hidrógenos cuyos espines se acoplan y es independiente de la fuerza de campo del espectrómetro; por ejemplo, en el bromoetano los protones del $-CH_2Br$ se acoplan a los protones del $-CH_3$ y aparecen como un cuarteto con $J = 7$ Hz; los protones del $-CH_3$ aparecen como un triplete con la misma constante de acoplamiento $J = 7$ Hz.

Debido a que el acoplamiento es una interacción recíproca entre dos grupos adyacentes de protones, algunas veces es posible decir cuáles multipletes están relacionados en un espectro de RMN complejo. Si dos multipletes tienen la misma constante de

acoplamiento, probablemente están relacionados, y por tanto los protones que ocasionan estos multipletes son adyacentes en la molécula.

En la tabla 13.4 se enlistan los patrones de acoplamientos observados más comunes y la intensidad relativa de las líneas en sus multipletes. Nótese que no es posible para un protón dado tener *cinco* protones vecinos equivalentes. (¿Por qué no?) Por tanto, un mutiplete con seis líneas, o sexteto, únicamente se encuentra cuando un protón tiene cinco protones vecinos no equivalentes que coincidentemente se acoplan con una constante de acoplamiento *J* idéntica.

Tabla 13.4 Algunas multiplicidades de espín comunes

Número de protones adyacentes equivalentes	Multiplete	Relación de intensidades
0	Singulete	1
1	Doblete	1:1
2	Triplete	1:2:1
3	Cuarteto	1:3:3:1
4	Quinteto	1:4:6:4:1
6	Septeto	1:6:15:20:15:6:1

El desdoblamiento espín-espín en la ^{1}H-RMN puede resumirse en tres reglas.

REGLA 1

Los protones equivalentes químicamente no muestran desdoblamiento espín-espín. Los protones equivalente pueden estar en el mismo carbono o en carbonos diferentes, pero sus señales no se desdoblan.

Cl C H H H

Cl H H C C H H Cl

Los tres protones del C–H son equivalentes químicamente; no ocurre desdoblamiento.

Los cuatro protones del C–H son equivalentes químicamente; no ocurre desdoblamiento.

REGLA 2

La señal de un protón que tiene *n* protones vecinos equivalentes se desdobla en un multiplete de *n* + 1 picos con una constante de acoplamiento *J*. Por lo general, los protones que están separados por dos átomos de carbono no se acoplan, aunque algunas veces muestran un acoplamiento pequeño cuando están separados por un enlace π.

H H C C

H C C C H

Desdoblamiento observado

Desdoblamiento que por lo general no se observa

REGLA 3

Dos grupos de protones acoplados entre sí tienen la misma constante de acoplamiento, *J*.

El espectro de la *para*-metoxipropiofenona en la **figura 13.16** ilustra las tres reglas anteriores. Las absorciones hacia el campo bajo en 6.91 y 7.93 δ se deben a los cuatro protones del anillo aromático; hay dos tipos de protones aromáticos, cada uno de los cuales da una señal que se desdobla en un doblete por su vecino, entonces la señal del $-OCH_3$ no se desdobla y aparece como un singulete bien definido en 3.84 δ. Los protones del $-CH_2$ al lado del grupo carbonílico aparecen en 2.93 δ en la región esperada para los protones en el carbono adyacente a un centro insaturado, y su señal se desdobla en un cuarteto por el acoplamiento con los protones del grupo metilo vecino. Los protones del metilo aparecen como un triplete en 1.20 δ en la región hacia el campo alto usual.

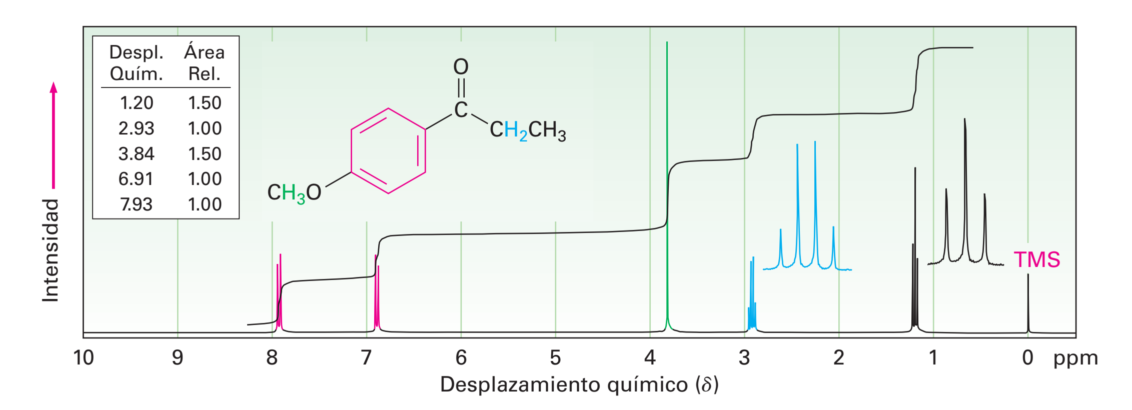


Figura 13.16 El espectro de ^{1}H-RMN de la *para*-metoxipropiofenona.

Es necesario responder otra pregunta antes de dejar el tema del desdoblamiento espín-espín, ¿por qué el desdoblamiento espín-espín se ve únicamente para la ^{1}H-RMN? ¿Por qué no hay desdoblamiento de las señales de *carbono* en multipletes para la ^{13}C-RMN? Después de todo, puede esperar que el espín de un núcleo de ^{13}C dado se acople con el espín de un núcleo magnético adyacente, ^{13}C o ^{1}H.

No se ve el acoplamiento de un núcleo de ^{13}C con los carbonos cercanos debido a que su baja abundancia natural hace poco probable que dos núcleos de ^{13}C sean adyacentes, tampoco se ve al acoplamiento de un núcleo de ^{13}C con los hidrógenos cercanos debido a que por lo general los espectros de ^{13}C, como se notó previamente **(sección 13.6)**, se registran normalmente utilizando desacoplamiento de banda ancha. Al mismo tiempo que se irradia la muestra con un pulso de energía de rf para abarcar las frecuencias de resonancia del carbono, también se irradia por una segunda banda de energía de rf que incluye todas las frecuencias de resonancia del hidrógeno. Esta segunda irradiación hace que los hidrógenos inviertan su espín tan rápido que sus campos magnéticos locales promedian cero y no ocurre el acoplamiento con los espines del carbono.

Ejemplo resuelto 13.4 — Asignación de una estructura química a partir de un espectro de ^{1}H-RMN

Proponga una estructura para un compuesto, $C_5H_{12}O$, que se ajuste a los siguientes datos de ^{1}H-RMN: 0.92 δ (3 H, triplete, $J = 7$ Hz), 120 δ (6 H, singulete), 150 δ (2 H, cuarteto, $J = 7$ Hz), 1.64 δ (1 H, singulete ancho).

Estrategia

Como se notó en el ejemplo resuelto 13.2, lo mejor para comenzar a resolver problemas estructurales es calcular el grado de insaturación de la molécula; en el ejemplo presente, una fórmula de $C_5H_{12}O$ corresponde a una molécula saturada de cadena abierta, un alcohol o un éter.

Para interpretar la información de RMN, obsérvese de manera individual cada una de las absorciones. La absorción de tres protones en 0.92 δ se debe a un grupo metilo en un ambiente parecido al de los alcanos y el patrón de desdoblamiento del triplete implica que el CH_3 es adyacente al CH_2; por tanto, nuestra molécula contiene un grupo etilo, CH_3CH_2—. El singulete con seis protones en 1.20 δ se debe a los dos grupos metilo equivalentes parecidos a los alcanos unidos a un carbono sin hidrógenos, $(CH_3)_2C$, y el cuarteto de dos protones en 1.50 δ se debe al CH_2 del grupo etilo. Con esto hemos explicado los 5 carbonos y 11 de los 12 hidrógenos de la molécula. El hidrógeno restante, el cual aparece como un singulete ancho de un protón en 1.64 δ, probablemente se debe a un grupo OH, dado que no hay otra manera de explicarlo, y al juntar las piezas obtenemos la estructura.

Solución

1.20 δ — CH_3 (dos grupos)
1.50 δ — CH_2
0.92 δ — CH_3
1.64 δ — OH

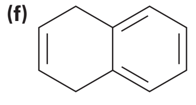
CH_3—C(CH_3)(OH)—CH_2CH_3 **2-Metil-2-butanol**

Problema 13.19

Pronostique los patrones de desdoblamiento que esperaría para cada protón en las siguientes moléculas:

(a) $CHBr_2CH_3$ **(b)** $CH_3OCH_2CH_2Br$ **(c)** $ClCH_2CH_2CH_2Cl$

(d) $CH_3CH(CH_3)C(=O)OCH_2CH_3$ **(e)** $CH_3CH_2C(=O)OCH(CH_3)CH_3$ **(f)**



Problema 13.20

Dibuje las estructuras para los compuestos que coincidan con las siguientes descripciones.

(a) C_2H_6O, un singulete **(b)** C_3H_7Cl, un doblete y un septeto
(c) $C_4H_8Cl_2O$, dos tripletes **(d)** $C_4H_8O_2$, un singulete, un triplete y un cuarteto

Problema 13.21

En la **figura 13.17** se muestra el espectro integrado de ^{1}H-RMN de un compuesto de fórmula $C_4H_{10}O$. Proponga una estructura.

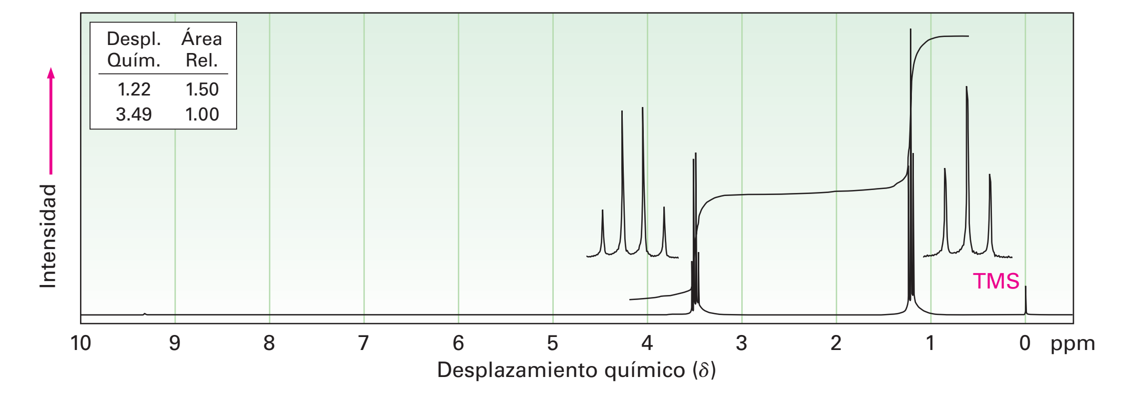


Figura 13.17 Un espectro integrado de ^{1}H-RMN para el problema 13.21.

13.12 Patrones de desdoblamiento espín-espín más complejos

En los espectros de ^{1}H-RMN que hemos visto hasta ahora, los desplazamientos químicos de protones diferentes han sido distintos y los patrones de desdoblamiento espín-espín han sido directos; sin embargo, con frecuencia sucede que los tipos diferentes de hidrógenos en una molécula tienen señales que casualmente se *traslapan*; por ejemplo, el espectro del tolueno (metilbenceno) en la **figura 13.18**, muestra que cinco protones del anillo aromático dan un patrón complejo que se traslapa, aun cuando no todos son equivalentes.

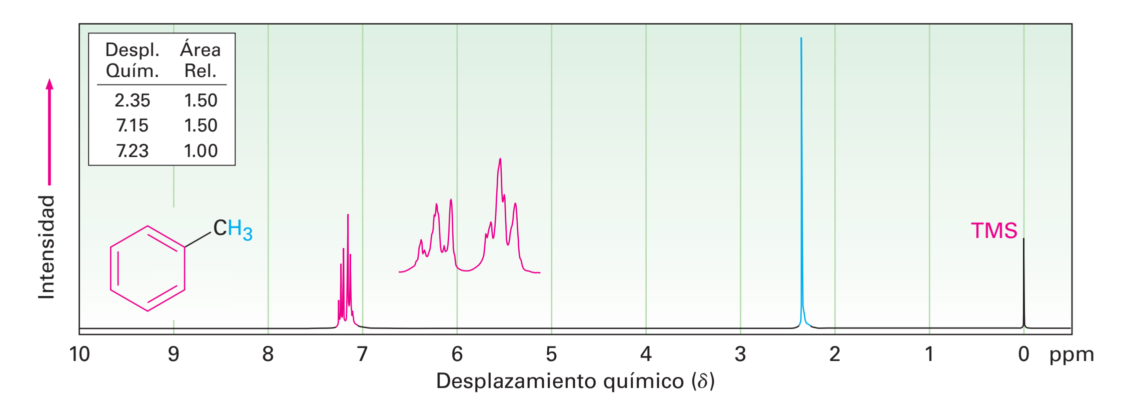


Figura 13.18 El espectro de ^{1}H-RMN del tolueno muestra el traslape accidental de los cinco protones no equivalentes del anillo aromático.

Sin embargo, otra complicación en la espectroscopía de ^{1}H-RMN surge cuando una señal se desdobla por dos o más tipos de protones *no equivalentes*, como es el caso del *trans*-cinamaldehído, aislado a partir del aceite de canela **(figura 13.19)**. Aunque la regla $n + 1$ pronostica el desdoblamiento ocasionado por protones equivalentes, los desdoblamientos ocasionados por protones no equivalentes son más complejos.

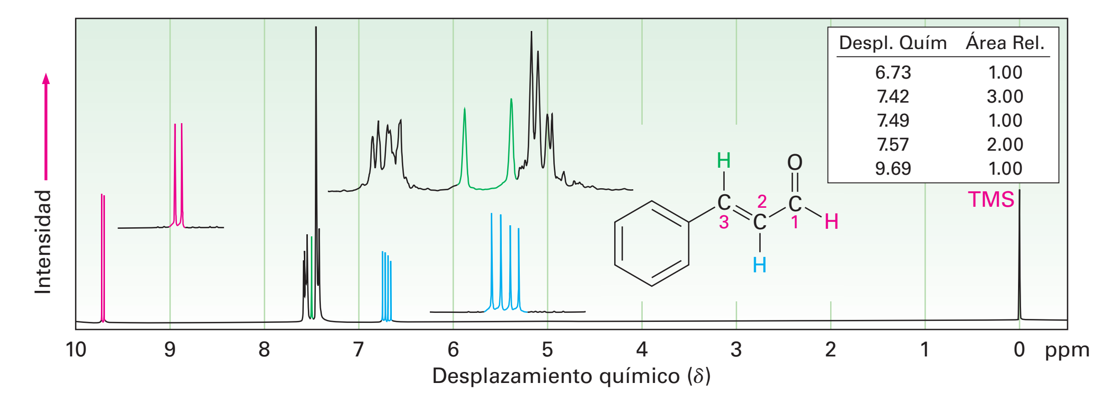


Figura 13.19 El espectro de ^{1}H-RMN del *trans*-cinamaldehído. La señal del protón en C2 (azul) se desdobla en cuatro picos —un doblete de dobletes— por los dos protones vecinos no equivalentes.

Para comprender el espectro de ^{1}H-RMN del *trans*-cinamaldehído, tenemos que aislar las diferentes partes y observar de manera individual la señal de cada protón.

- Las señales de los cinco protones del anillo aromático (negro en la figura 13.19) se traslapan en un patrón complejo con gran pico en 7.42 δ y una absorción ancha en 7.57 δ.

- La señal del protón del aldehído en C1 (rojo) aparece en la posición normal hacia el campo bajo en 9.69 δ y se desdobla en un doblete con J = 6 Hz por el protón adyacente en C2.

- El protón vinílico en C3 (verde) está al lado del anillo aromático y por lo tanto se desplaza hacia el campo bajo a partir de la región vinílica normal. Esta señal del protón del C3 aparece como un doblete centrado en 7.49 δ. Debido a que tiene un protón vecino en C2, su señal se desdobla en un doblete con J = 12 Hz.

- La señal del protón vinílico del C2 (azul) aparece en 6.73 δ y muestra un patrón de absorción de cuatro líneas interesante. Se acopla a los dos protones no equivalente en C1 y C3 con dos constantes de acoplamiento distintas: $J_{1\text{-}2}$ = 6 Hz y $J_{2\text{-}3}$ = 12 Hz.

Una buena manera de comprender el efecto del acoplamiento múltiple como el que ocurre para el protón del C2 del *trans*-cinamaldehído es dibujar un *diagrama de árbol*, como el de la **figura 13.20**. El diagrama muestra el efecto individual de cada constante de acoplamiento en el patrón general; el acoplamiento con el protón del C3 desdobla la señal del protón de C2 del *trans*-cinamaldehído en un doblete con J = 12 Hz. El acoplamiento posterior con el protón del aldehído desdobla cada pico del doblete en dobletes nuevos con J = 6 Hz y, por tanto, observamos un espectro de cuatro líneas para el protón del C2.

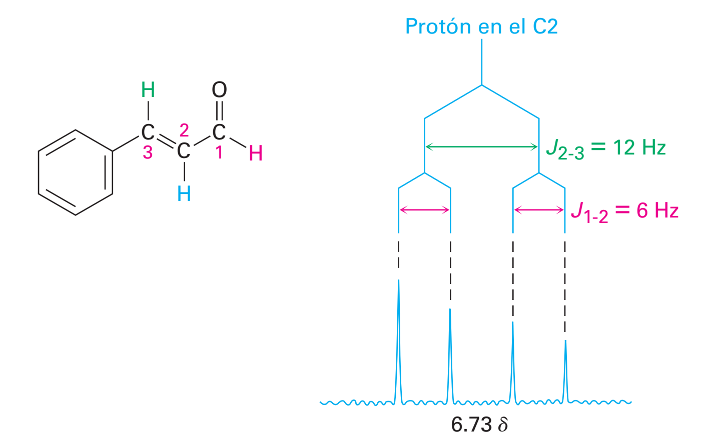


Figura 13.20 Un diagrama de árbol para el protón del C2 del *trans*-cinamaldehído muestra cómo se acopla con constantes de acoplamiento distintas a los protones del C1 y del C3.

Otro punto evidente en el espectro del cinamaldehído es que los cuatro picos de la señal del protón del C2 no son todos del mismo tamaño; los dos picos de la izquierda son un poco más grandes que los dos picos de la derecha, y tal diferencia de tamaño ocurre siempre que los núcleos acoplados tienen desplazamientos químicos similares —en este caso 7.49 δ para el protón del C3 y 6.73 δ para el protón del C2—. Los picos cercanos a la señal del patrón acoplado siempre son más grandes, y los picos alejados de la señal del patrón acoplado siempre son más pequeños; por tanto, los picos de la

izquierda del multiplete del protón del C2 en 6.73 δ están más cerca de la absorción de protones C3 a 7.49 δ y son más grandes que los picos de la derecha. Al mismo tiempo, el pico a la derecha del doblete de protones C3 a 7.49 δ es mayor que el pico de la izquierda, ya que está más cerca del multiplete de protones C2 a 6.73 δ. Con frecuencia, este efecto de oblicuidad en los multipletes puede ser útil debido a que indica a dónde mirar en el espectro para encontrar el patrón acoplado: busque en la dirección de los picos más grandes.

Problema 13.22

El 3-bromo-1-fenil-1-propeno muestra un espectro de RMN complejo en el que el protón vinílico en el C2 está acoplado con el protón vinílico del C1 (J = 16 Hz) y con los protones de metileno del C3 (J = 8 Hz). Dibuje un diagrama de árbol para la señal del protón del C2 y explique el hecho de que se observa un multiplete con cinco picos.

H
1 C 2 C 3 CH_2Br
H

3-Bromo-1-fenil-1-propeno

13.13 Usos de la espectroscopía de ^{1}H-RMN

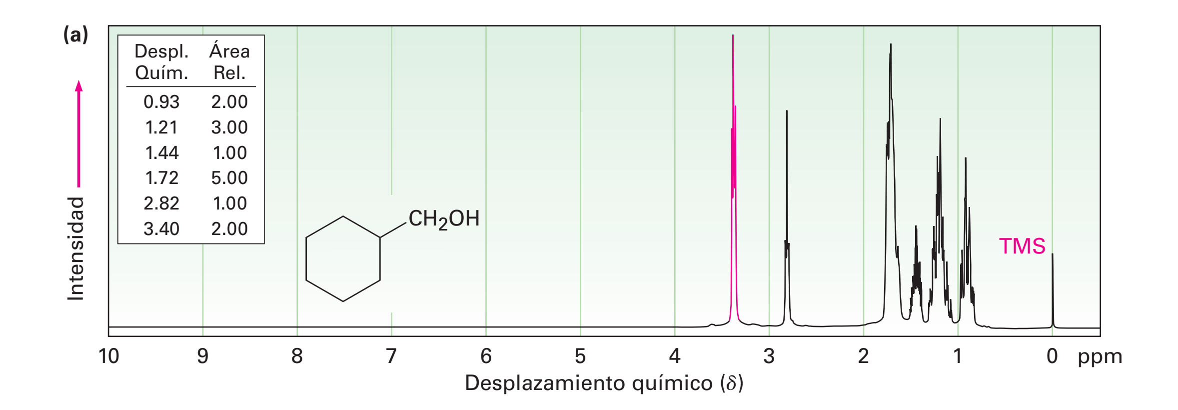
La RMN puede utilizarse para ayudar a identificar el producto de casi toda reacción realizada en el laboratorio; por ejemplo, en la **sección 8.5** dijimos que la hidroboración-oxidación de los alquenos ocurre con regioquímica antiMarkovnikov para producir el alcohol menos sustituido, y ahora podemos comprobar esta afirmación con la ayuda de la RMN.

¿La hidroboración-oxidación del metilciclohexano produce ciclohexilmetanol o 1-metilciclohexanol?

CH_2 — 1. BH_3, THF; 2. H_2O_2, OH^- → CH_2OH, H o CH_3, OH ?

Metilenciclohexano **Ciclohexilmetanol** **1-Metilciclohexanol**

En la **figura 13.21a** se muestra el espectro de ^{1}H-RMN del producto de la reacción. El espectro muestra un pico para 2 protones en 3.40 δ, lo que indica que el producto tiene un grupo $-CH_2-$ unido a un átomo de oxígeno electronegativo ($-CH_2OH$). Además, el espectro no muestra el singulete de absorción grande de tres protones cerca de 1 δ, donde esperaría que aparezca la señal de un grupo $-CH_3$ cuaternario. (La figura 13.21b da el espectro del 1-metilciclohexanol, el producto alternativo.) Por tanto, está claro que el ciclohexilmetanol es el producto de la reacción.



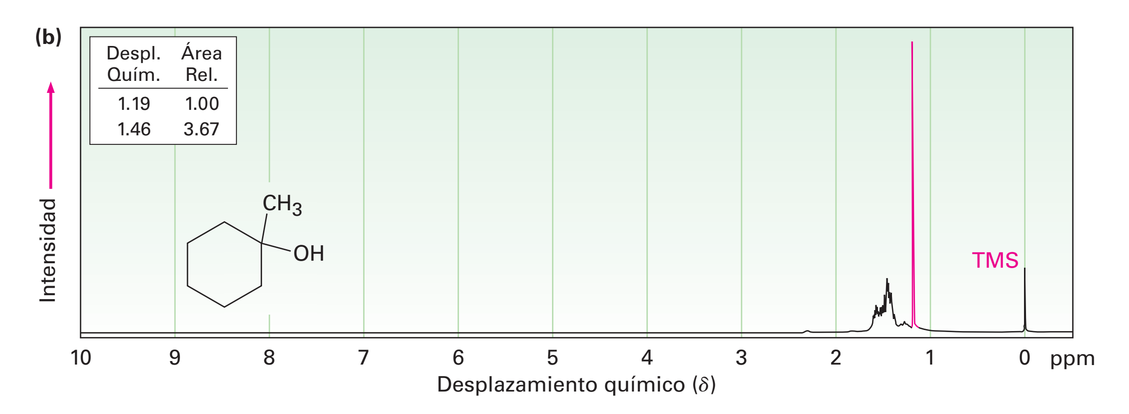


Figura 13.21 **(a)** El espectro de ^{1}H-RMN del ciclohexilmetanol, el producto de la hidroboración-oxidación del metil-ciclohexano, y **(b)** el espectro de ^{1}H-RMN del 1-metilciclohexanol, el posible producto alternativo de la reacción.

Problema 13.23

¿Cómo puede utilizar la ^{1}H-RMN para determinar la regioquímica de la adición electrofílica a los alquenos? Por ejemplo, ¿la adición de HCl al 1-metilciclohexeno produce 1-cloro-1-metilciclohexano o 1-cloro-2-metilciclohexano?

Si usted es un corredor, realmente no desearía que esto le sucediera. La imagen por resonancia magnética de la rodilla izquierda muestra la presencia de un quiste ganglionar.

Imágenes por resonancia magnética (IRM)

UNA MIRADA MÁS PROFUNDA

Según lo practicado por los químicos orgánicos, la espectroscopía de RMN es un método poderoso para la determinación estructural. Una pequeña cantidad de muestra, comúnmente de unos cuantos miligramos o menos, se disuelve en una pequeña cantidad de disolvente, entonces la disolución se coloca en un tubo de cristal delgado y el tubo se coloca en la abertura estrecha (1-2 cm) entre los polos de un imán potente; sin embargo, imagine que estuviera disponible un instrumento de RMN mucho más grande. En lugar de algunos miligramos, el tamaño de la muestra puede ser decenas de kilogramos; en vez de una abertura estrecha entre los polos magnéticos, la abertura puede ser lo suficientemente grande como para que una sola persona quepa de manera que pueda obtenerse un espectro de RMN de las partes del cuerpo. Estos instrumentos grandes son exactamente los que se utilizan para las *imágenes por resonancia magnética* (*IRM*), una técnica de diagnóstico de enorme valor para la comunidad médica.

Al igual que en la espectroscopía de RMN, la IRM toma ventaja de las propiedades magnéticas de ciertos núcleos, por lo regular hidrógeno, y de las señales emitidas cuando esos núcleos son estimulados por energía de radiofrecuencia; sin embargo, a diferencia de lo que sucede en la espectroscopía de RMN, los instrumentos de IRM utilizan técnicas de manipulación de datos para observar la *localización* tridimensional de los núcleos magnéticos en el cuerpo en lugar de en la naturaleza química de los núcleos. Como se notó, la mayor parte de los instrumentos de IRM actuales analizan el hidrógeno presente en abundancia donde hay agua o grasa en el cuerpo.

Las señales detectadas por la IRM varían con la densidad de los átomos de hidrógeno y con la naturaleza de sus alrededores, lo que permite la identificación de diferentes tipos de tejido e incluso permite la visualización del movimiento. Por ejemplo, puede medirse el volumen de la sangre que sale del corazón en un solo latido, observarse el movimiento del corazón; pueden verse claramente también los tejidos blandos que no se muestran bien en los rayos X, lo que permite el diagnóstico de tumores cerebrales, hemorragias y otras condiciones. La técnica también está disponible para diagnosticar lesiones en las rodillas u otras articulaciones y es una alternativa no invasiva para las exploraciones quirúrgicas.

Pueden detectarse por la IRM varios tipos de átomos además del hidrógeno y se están explorando las aplicaciones de las imágenes basadas en los átomos del ^{31}P. Esta técnica guarda una gran promesa para los estudios sobre el metabolismo.

Resumen

La **espectroscopía de resonancia magnética nuclear** o **RMN**, es la más valiosa de las técnicas espectroscópicas utilizadas para la determinación de la estructura. Aunque en este capítulo nos hemos concentrado en las aplicaciones de la RMN a moléculas pequeñas, las técnicas de RMN más avanzadas también se utilizan en química biológica para estudiar la estructura y plegamiento de las proteínas.

Cuando los núcleos magnéticos como el ^{1}H y el ^{13}C se colocan en un campo magnético poderoso, sus espines se orientan con o contra el campo. En la irradiación con ondas de radiofrecuencia (rf), se absorbe la energía y los núcleos “invierten el espín” del estado de menor energía al estado de mayor energía. Esta absorción de la energía de radiofrecuencia se detecta, se amplifica y se muestra como un espectro de RMN.

Cada núcleo de ^{1}H o de ^{13}C distinto electrónicamente en una molécula se pone en resonancia en un valor ligeramente diferente del campo aplicado, por lo que se produce una señal de absorción única. A la posición exacta de cada pico se le llama **desplazamiento químico**; los desplazamientos químicos son ocasionados por los electrones que establecen pequeños campos magnéticos locales que **protegen** del campo aplicado a un núcleo cercano.

Términos clave

La gráfica de RMN se calibra en **unidades delta (δ)**, donde 1 δ = 1 ppm de la frecuencia del espectrómetro. Se utiliza el tetrametilsilano (TMS) como un punto de referencia debido a que muestra absorciones de ^{1}H y de ^{13}C en valores inusualmente altos del campo magnético aplicado. La absorción TMS ocurre en el lado derecho (**campo alto**) de la gráfica y se le asigna arbitrariamente un valor de 0 δ.

La mayor parte de los espectros de ^{13}C se corren en espectrómetros de RMN por transformada de Fourier (**TF-RMN**) utilizando desacoplamiento de banda ancha de los espines del protón, por lo que cada carbono distinto químicamente muestra una sola línea de resonancia no desdoblada. Al igual que con la ^{1}H-RMN, el desplazamiento químico de cada señal de ^{13}C provee información acerca del ambiente químico del carbono en la muestra. Además, puede determinarse el número de protones unidos a cada carbono utilizando la técnica RMN-DEPT.

En los espectros de ^{1}H-RMN, el área bajo cada señal de absorción puede **integrarse** electrónicamente para determinar el número relativo de hidrógenos responsables de cada señal. Además, los espines nucleares vecinos pueden **acoplarse**, ocasionando el **desdoblamiento espín-espín** en **multipletes** de las señales de RMN. La señal de RMN de un hidrógeno avecindado por *n* hidrógenos adyacentes equivalentes se desdobla en *n* + 1 picos (la **regla *n* + 1**) con la **constante de acoplamiento *J***.

Términos clave (continuación)

escala delta (δ), 462
homotópico, 472
integración, 476
multiplete, 476
protección, 458
regla *n* + 1, 478
TF-RMN, 463

| Ejercicios

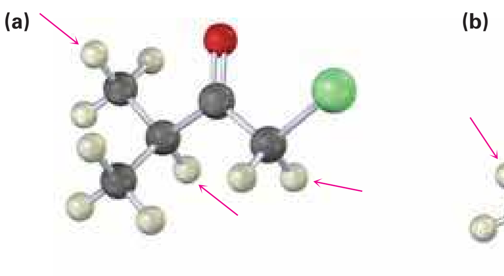
Visualización de la química

(Los problemas 13.1 a 13.23 aparecen dentro del capítulo)

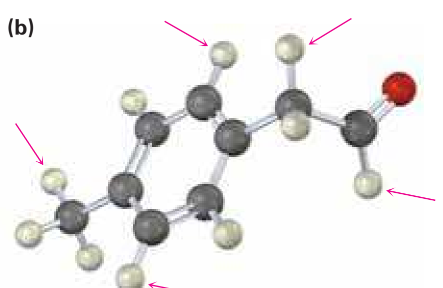
OWL Versiones interactivas de estos problemas están disponibles en OWL para Química orgánica.

13.24 ¿En cuántos picos esperaría que se desdoblasen las señales de ^{1}H-RMN de los protones indicados? (Verde = Cl)

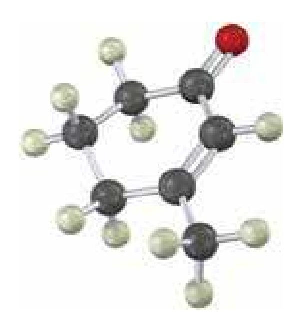
(a)



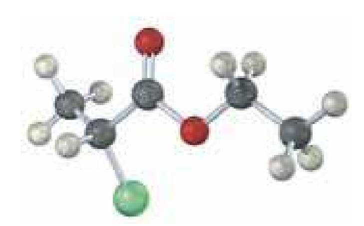
(b)



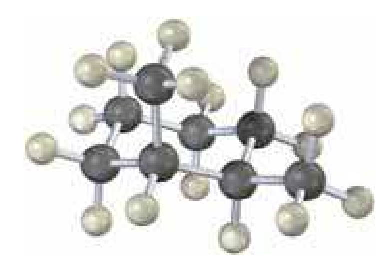
13.25 ¿Cuántas absorciones esperaría que tenga el siguiente compuesto en sus espectros de ^{1}H-RMN y de ^{13}C.



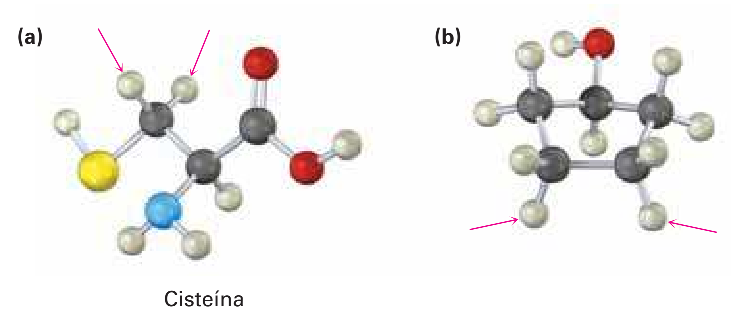
13.26 Trace lo que esperaría que sean los espectros de ^{1}H-RMN y de ^{13}C del siguiente compuesto (verde = Cl):



13.27 ¿Cuántos tipos de protones no equivalentes electrónicamente y cuántos tipos de carbonos están presentes en el siguiente compuesto? No olvide que los anillos del ciclohexano pueden invertirse.



13.28 Identifique los protones indicados en las siguientes moléculas como no relacionados, homotópicos, enantiotópicos o diastereotópicos:



Cisteína

Problemas adicionales

Desplazamientos químicos y espectroscopía de RMN

13.29 Las siguientes absorciones de ^{1}H-RMN se obtuvieron en un espectrómetro que opera a 200 MHz y se dan en Hertz hacia el campo bajo a partir del estándar TMS. Convierta las absorciones a unidades δ.
(a) 436 Hz **(b)** 956 Hz **(c)** 1504 Hz

13.30 Las siguientes absorciones de ^{1}H-RMN se obtuvieron en un espectrómetro que opera a 300 MHz. Convierta los desplazamientos químicos de unidades δ en Hertz hacia el campo bajo a partir de TMS.
(a) 2.1 δ **(b)** 3.45 δ **(c)** 6.30 δ **(d)** 7.70 δ

13.31 Cuando se mide en un espectrómetro que opera a 200 MHz, el cloroformo ($CHCl_3$) muestra una sola absorción bien definida en 7.3 δ.

(a) ¿A cuántas partes por millón absorbe el cloroformo hacia el campo bajo desde el TMS?

(b) ¿A cuántos Hertz absorbe el cloroformo hacia el campo bajo desde el TMS si la medición se realizó en un espectrómetro que opera a 360 MHz?

(c) ¿Cuál sería la posición de la absorción del cloroformo en unidades δ cuando se mida en un espectrómetro a 360 MHz?

13.32 ¿Por qué supone que el traslape accidental de señales es mucho más común en la ^{1}H-RMN que en la ^{13}C-RMN?

13.33 ¿Está un núcleo que absorbe en 6.50 δ más protegido o menos protegido que un núcleo que absorbe en 3.20 δ? ¿El núcleo que absorbe en 6.5 δ requiere un campo aplicado más poderoso o un campo aplicado más débil para ponerse en resonancia que el núcleo que absorbe en 3.20 δ?

Espectroscopía ^{1}H-RMN

13.34 ¿Cuántos tipos de protones no equivalentes están presentes en cada una de las siguientes moléculas?

(a) H_3C CH_3 (1,1-dimetilciclohexano)

(b) $CH_3CH_2CH_2OCH_3$

(c) **Naftaleno**

(d) **Estireno**

(e) H, H, H, C=C, $CO_2CH_2CH_3$ **Acrilato de etilo**

13.35 Todos los siguientes compuestos muestran una sola señal en sus espectros de ^{1}H-RMN. Enlístelos en orden creciente del desplazamiento químico esperado:

CH_4, CH_2Cl_2, ciclohexano, CH_3COCH_3, $H_2C = CH_2$, benceno

13.36 ¿Cuántas señales esperaría que tenga cada una de las siguientes moléculas en sus espectros de ^{1}H y de ^{13}C?

(a) $(H_3C)_2C{=}C(CH_3)_2$

(b) 4,4-dimetilciclohexanona (CH_3, CH_3, O)

(c) CH_3CCH_3 (con O doble enlazado)

(d) H_3C, $CH_3C{-}C{-}OCH_3$, H_3C (con O doble enlazado)

(e) H_3C–C$_6$H$_4$–CH_3

(f) ciclopropano con CH_3, CH_3

13.37 Proponga estructuras para los compuestos con las siguientes fórmulas que únicamente muestren una señal en sus espectros ^{1}H-RMN:

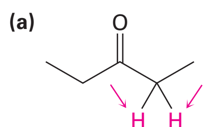
(a) C_5H_{12} **(b)** C_5H_{10} **(c)** $C_4H_8O_2$

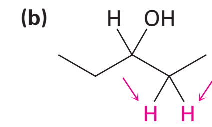
13.38 Pronostique el patrón de desdoblamiento para cada tipo de hidrógeno en las siguientes moléculas:

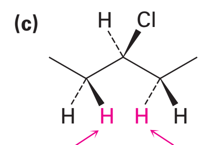
(a) $(CH_3)_3CH$ **(b)** $CH_3CH_2CO_2CH_3$ **(c)** *trans*-2-Buteno

13.39 Pronostique el patrón de desdoblamiento para cada tipo de hidrógeno en el propanoato de isopropilo, $CH_3CH_2CO_2CH(CH_3)_2$.

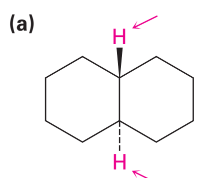
13.40 Identifique los conjuntos de protones indicados como no relacionados, homotópicos, enantiotópicos o diastereotópicos:

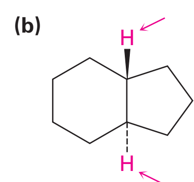
(a)


(b)


(c)


13.41 Identifique los conjuntos de protones indicados como no relacionados, homotópicos, enantiotópicos o diastereotópicos:

(a)


(b)


(c) → H_3C → H_3C CH_2

13.42 La deshidratación catalizada por ácido del 1-metilciclohexanol produce una mezcla de dos alquenos, ¿cómo puede utilizar la ^{1}H-RMN para ayudarse a decidir cuál es cuál?

CH_3 OH $\xrightarrow{H_3O^+}$ CH_2 + CH_3

13.43 ¿Cómo puede utilizar la ^{1}H-RMN para distinguir entre los siguientes pares de isómeros?

(a) $CH_3CH{=}CHCH_2CH_3$ y CH_2 / $H_2C{-}CHCH_2CH_3$

(b) $CH_3CH_2OCH_2CH_3$ y $CH_3OCH_2CH_2CH_3$

(c) $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3$ y $CH_3CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$

(d) $H_2C{=}C(CH_3)\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$ y $CH_3CH{=}CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$

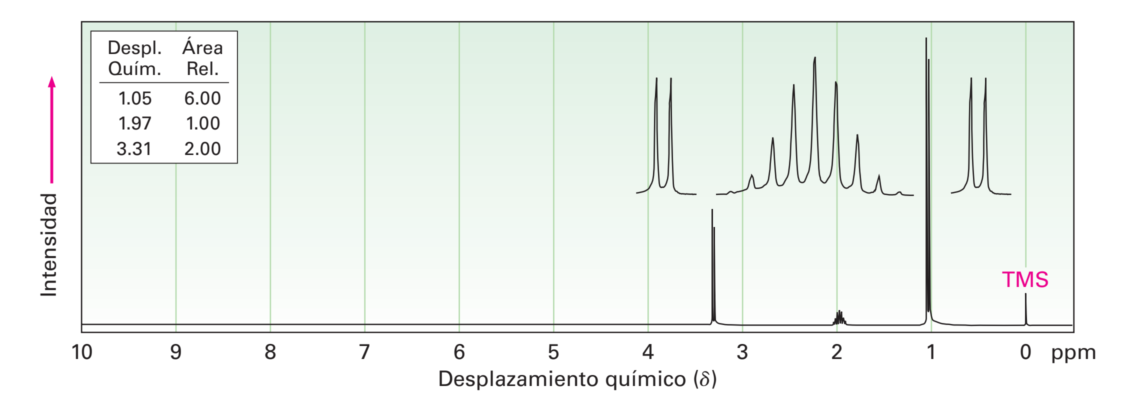
13.44 Proponga estructuras para los compuestos que se ajusten a los siguientes datos de ^{1}H-RMN:

(a) $C_5H_{10}O$
0.95 δ (6 H, doblete, J = 7 Hz)
2.10 δ (3 H, singulete)
2.43 δ (1 H, multiplete)

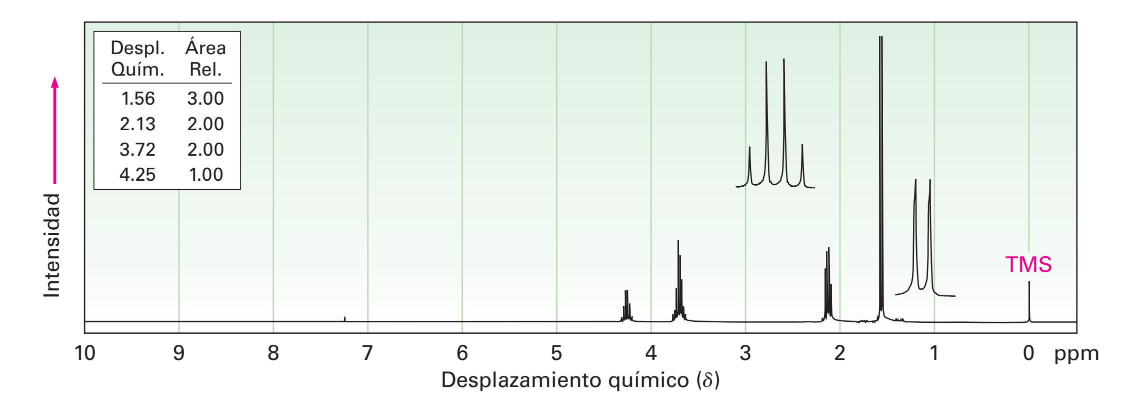
(b) C_3H_5Br
2.32 δ (3 H, singulete)
5.35 δ (1 H, singulete ancho)
5.54 δ (1 H, singulete ancho)

13.45 Proponga estructuras para los dos compuestos cuyos espectros de ^{1}H-RMN se muestran.

(a) C_4H_9Br



(b) $C_4H_8Cl_2$



Espectroscopía de ^{13}C-RMN

13.46 ¿Cuántas absorciones de ^{13}C-RMN esperaría para el *cis*-1,3-dimetilciclohexano? ¿Y para el *trans*-1,3-dimetilciclohexano? Explique.

13.47 ¿Cuántas absorciones esperaría observar en los espectros de ^{13}C-RMN de los siguientes compuestos?

(a) 1,1-Dimetilciclohexano
(b) $CH_3CH_2OCH_3$
(c) *ter*-Butilciclohexano
(d) 3-Metil-1-pentino
(e) *cis*-1,2-Dimetilciclohexano
(f) Ciclohexanona

13.48 Suponga que corre un espectro DEPT-135 para cada sustancia en el problema 13.47. ¿Cuáles átomos de carbono en cada molécula mostrarían picos positivos y cuáles mostrarían picos negativos?

13.49 ¿Cómo puede utilizar la ^{13}C-RMN y de ^{1}H para ayudarse a distinguir entre los siguientes compuestos isoméricos de fórmula C_4H_8?

CH_2-CH_2 / CH_2-CH_2 (ciclobutano) $H_2C{=}CHCH_2CH_3$ $CH_3CH{=}CHCH_3$ $CH_3C(CH_3){=}CH_2$

13.50 ¿Cómo puede utilizar la ^{1}H-RMN, la ^{13}C-RMN y la espectroscopía de IR para ayudarse a distinguir entre las siguientes estructuras?

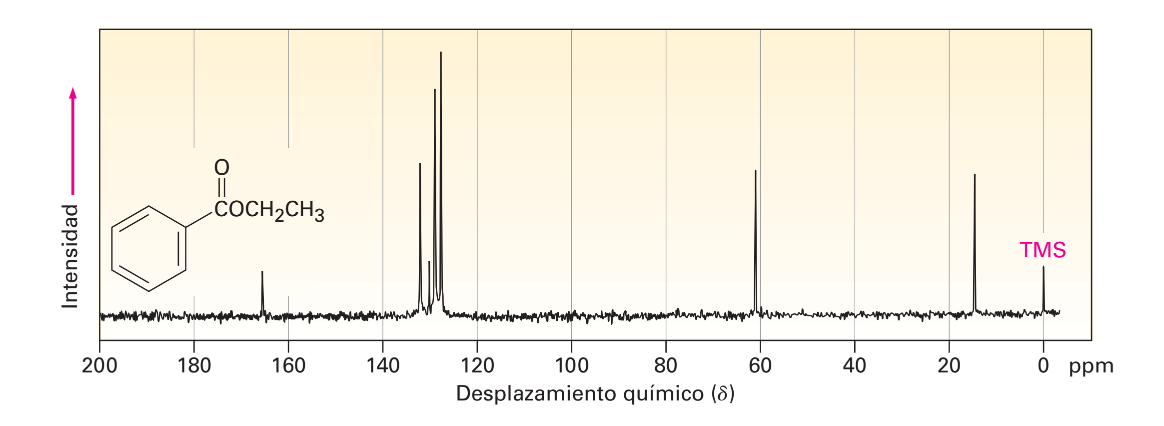
O, CH_3

3-Metil-2-ciclohexenona

O

3-Ciclopentenil metil cetona

13.51 Asigne tantas resonancias como pueda para los átomos de carbono específicos en el espectro de ^{13}C-RMN del benzoato de etilo.



Problemas generales

13.52 Suponga que tiene un compuesto con la fórmula C_3H_6O.

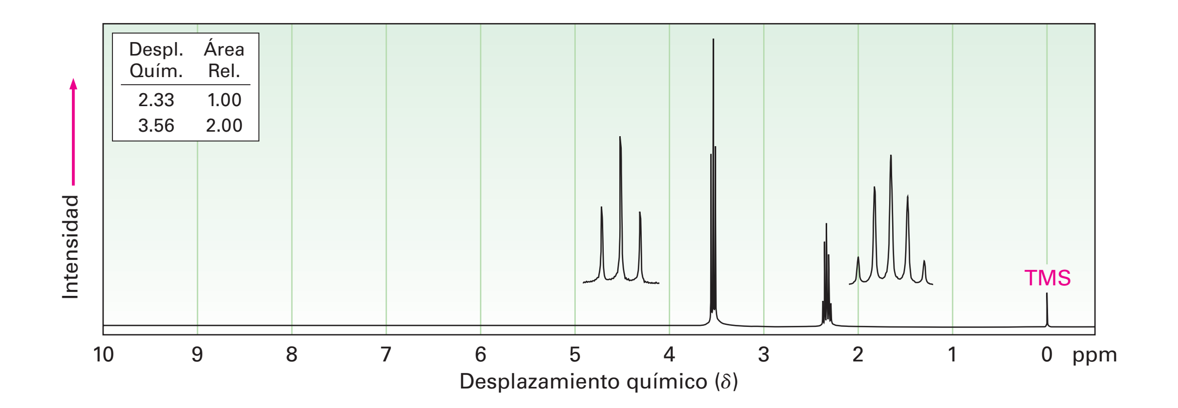
(a) ¿Cuántos enlaces dobles y/o anillos contiene su compuesto?

(b) Proponga tantas estructuras como pueda que se ajusten a la fórmula molecular.

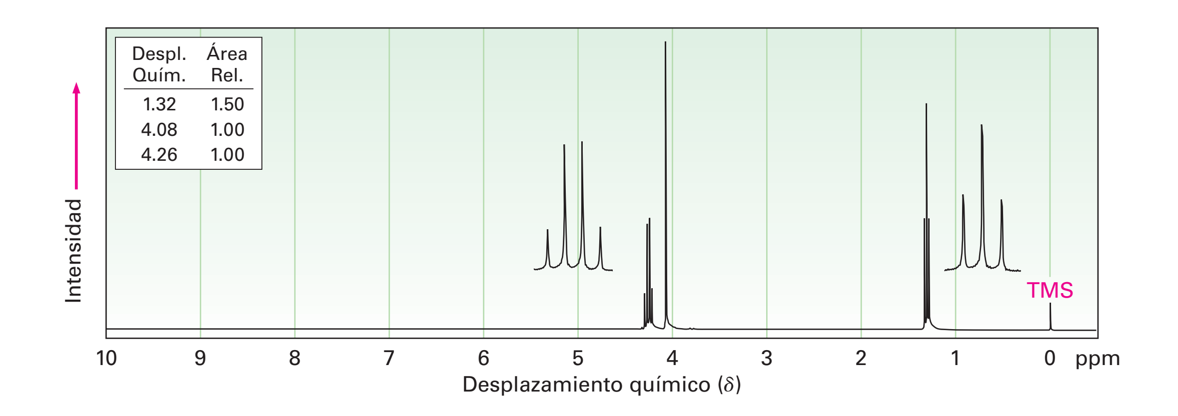
(c) Si su compuesto muestra un pico de absorción infrarroja en 1715 cm^{-1}, ¿qué grupo funcional tiene?

(d) Si su compuesto muestra un solo pico de absorción de ^{1}H-RMN en 2.1 δ, ¿cuál es su estructura?

13.53 El compuesto cuyo espectro de ^{1}H-RMN se muestra tiene la fórmula molecular $C_3H_6Br_2$. Proponga una estructura.



13.54 El compuesto cuyo espectro de ^{1}H-RMN se muestra tiene la fórmula molecular $C_4H_7O_2Cl$ y tiene un pico de absorción infrarroja en 1740 cm^{-1}. Proponga una estructura.



13.55 Proponga estructuras para los compuestos que se ajusten a los siguientes datos de ^{1}H-RMN:

(a) $C_4H_6Cl_2$
2.18 δ (3 H, singulete)
4.16 δ (2 H, doblete, J = 7 Hz)
5.71 δ (1 H, triplete, J = 7 Hz)

(b) $C_{10}H_{14}$
1.30 δ (9 H, singulete)
7.30 δ (5 H, singulete)

(c) C_4H_7BrO
2.11 δ (3 H, singulete)
3.52 δ (2 H, triplete, J = 6 Hz)
4.40 δ (2 H, triplete, J = 6 Hz)

(d) $C_9H_{11}Br$
2.15 δ (2 H, quinteto, J = 7 Hz)
2.75 δ (2 H, triplete, J = 7 Hz)
3.38 δ (2 H, triplete, J = 7 Hz)
7.22 δ (5 H, singulete)

13.56 El acoplamiento de largo intervalo entre protones separados por más de dos átomos de carbono se observa algunas veces cuando intervienen enlaces π. Un ejemplo se encuentra en el 1-metoxi-1-buten-3-ino; no sólo se acopla el protón acetilénico, H_a, con el protón vinílico H_b, sino también se acopla con el protón vinílico H_c, a *cuatro* átomo de distancia. Los datos son:

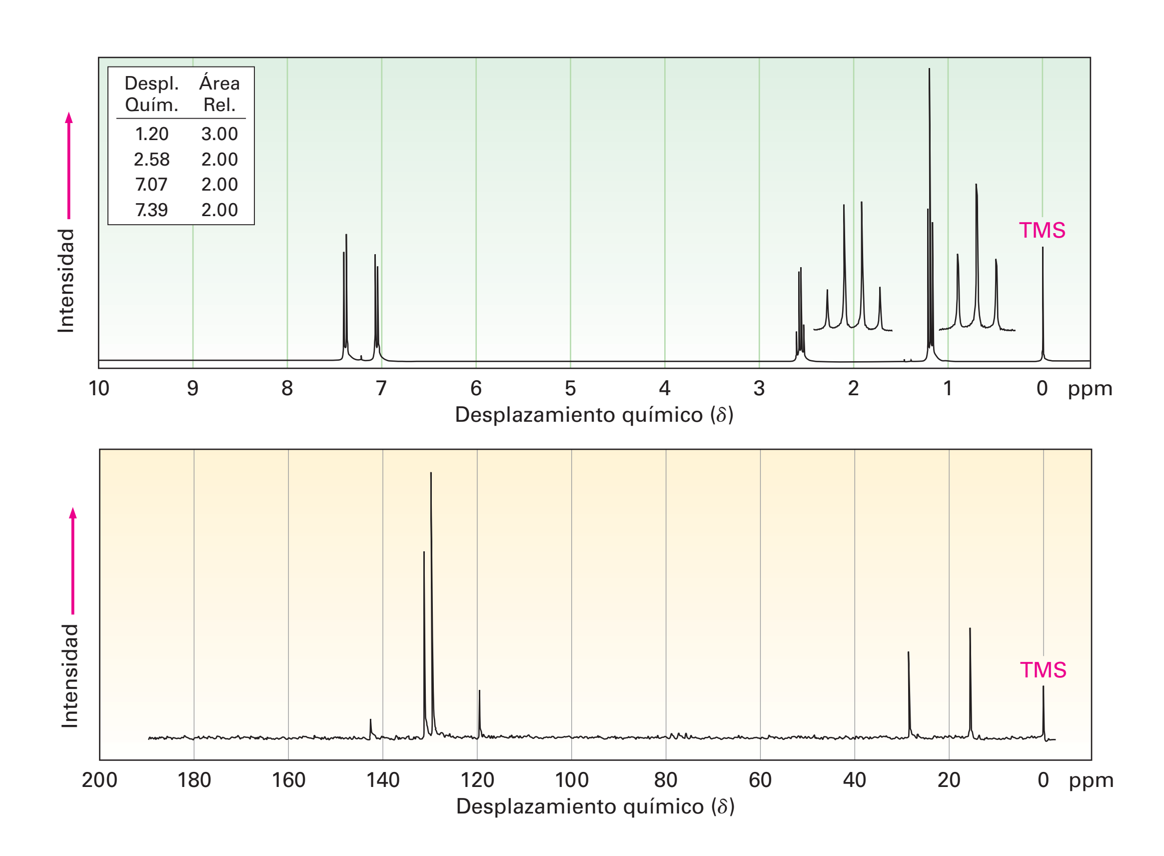
$H_a—C{\equiv}C—C(H_b){=}C(H_c)—OCH_3$

1-Metoxi-1-buten-3-ino

H_a (3.08 δ)	H_b (4.52 δ)	H_c (6.35 δ)
$J_{a\text{-}b}$ = 3 Hz	$J_{a\text{-}c}$ = 1 Hz	$J_{b\text{-}c}$ = 7 Hz

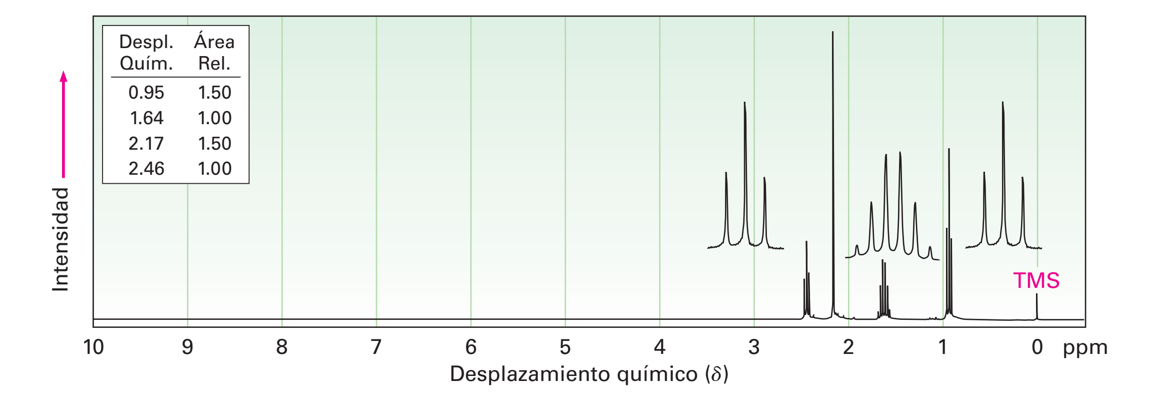
Construya diagramas de árbol que justifiquen los patrones de desdoblamiento observados de H_a, H_b y H_c.

13.57 Se muestran los espectros de ^{1}H-RMN y de ^{13}C del compuesto **A**, C_8H_9Br. Proponga una estructura para **A** y asigne los picos en los espectros a su estructura.

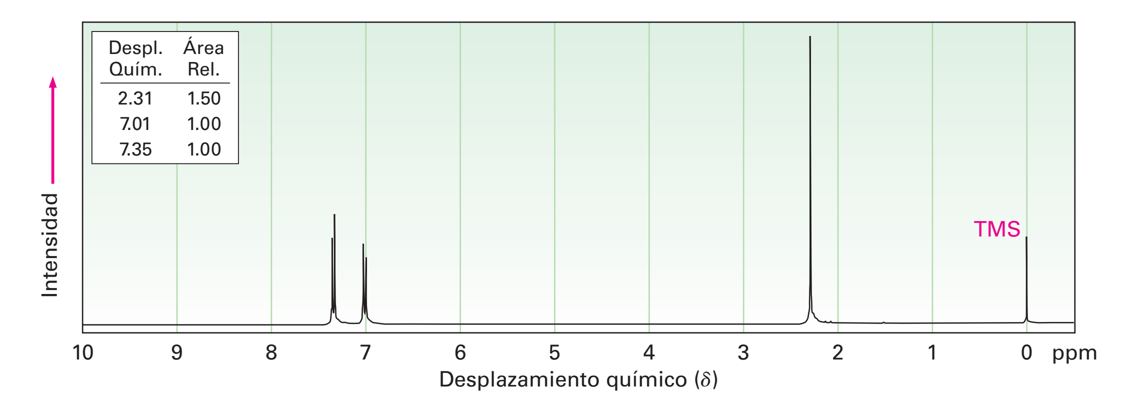


13.58 Proponga estructuras para los tres compuestos cuyos espectros de ^{1}H-RMN se muestran.

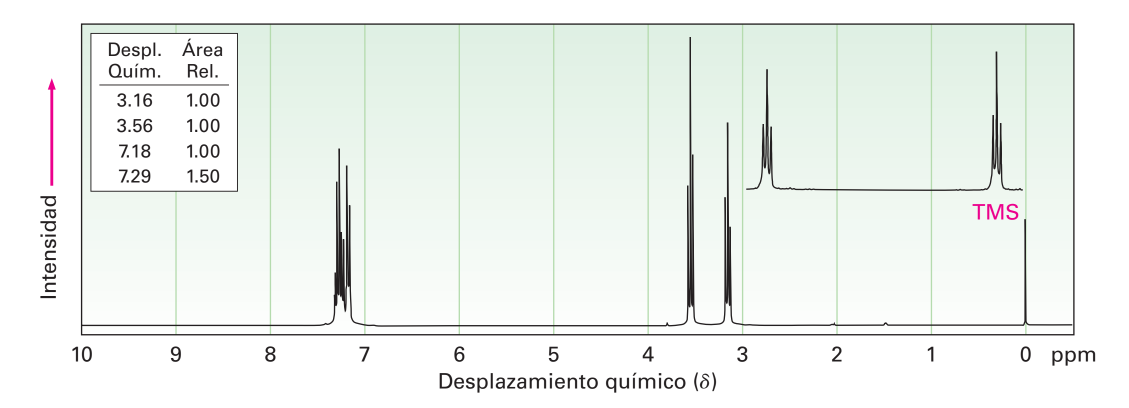
(a) $C_5H_{10}O$



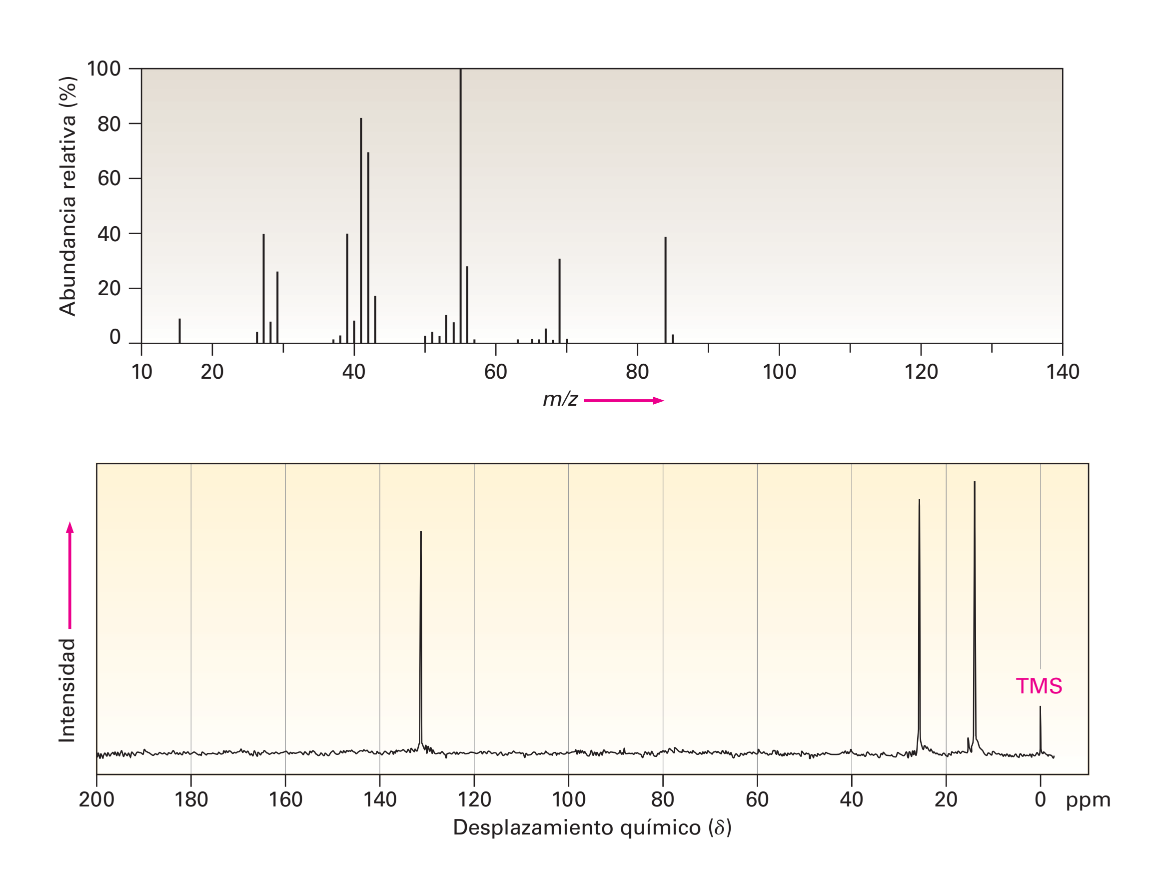
(b) C_7H_7Br



(c) C_8H_9Br



13.59 Se muestran el espectro de masas y el espectro de ^{13}C-RMN de un hidrocarburo. Proponga una estructura para este hidrocarburo y explique la información espectral.



13.60 El compuesto **A**, un hidrocarburo con $M^+ = 96$ en su espectro de masas, tiene la información espectral de ^{13}C que sigue. En la reacción con BH_3 seguida por el tratamiento con H_2O_2 básico, **A** se convierte en **B**, cuya información espectral de ^{13}C también se da. Proponga estructuras para **A** y **B**.

Compuesto A

^{13}C-RMN desacoplado de banda ancha: 26.8, 28.7, 35.7, 106.9, 149.7 δ
DEPT-90: sin picos
DEPT-135: sin picos positivos; picos negativos en 26.8, 28.7, 35.7, 106.9 δ

Compuesto B

^{13}C-RMN desacoplado de banda ancha: 26.1, 26.9, 29.9, 40.5, 68.2 δ
DEPT-90: 40.5 δ
DEPT-135: pico positivo en 40.5 δ; picos negativos en 26.1, 26.9, 29.9, 68.2 δ

13.61 Proponga una estructura para el compuesto **C**, el cual tiene $M^+ = 86$ en su espectro de masas, una absorción IR en 3400 cm^{-1} y la siguiente información espectral de ^{13}C-RMN:

Compuesto C
^{13}C-RMN desacoplado de banda ancha: 30.2, 31.9, 61.8, 114.7, 138.4 δ
DEPT-90: 138.4 δ
DEPT-135: pico positivo en 138.4 δ; picos negativos en 30.2, 31.9, 61.8, 114.7 δ

13.62 El compuesto **D** es isomérico con el compuesto **C** (problema 13.61) y tiene la siguiente información espectral de ^{13}C-RMN. Proponga una estructura.

Compuesto D
^{13}C-RMN desacoplado de banda ancha: 9.7, 29.9, 74.4, 114.4, 141.4 δ
DEPT-90: 74.4, 141.4 δ
DEPT-135: picos positivos en 9.7, 74.4, 141.4 δ; picos negativos en 29.9, 114.4 δ

13.63 Proponga una estructura para el compuesto **E**, $C_7H_{12}O_2$, el cual tiene la siguiente información espectral ^{13}C-RMN:

Compuesto E
^{13}C-RMN desacoplado de banda ancha: 19.1, 28.0, 70.5, 129.0, 129.8, 165.8 δ.
DEPT-90: 28.0, 129.8 δ
DEPT-135: picos positivos en 19.1, 28.0, 129.8 δ; picos negativos en 70.5, 129.0 δ

13.64 El compuesto **F**, un hidrocarburo con $M^+ = 96$ en su espectro de masas, experimenta una reacción con HBr para producir el compuesto **G**. Proponga estructuras para **F** y **G**, cuya información espectral de ^{13}C-RMN es la siguiente.

Compuesto F
^{13}C-RMN desacoplado de banda ancha: 27.6, 29.3, 32.2, 132.4 δ
DEPT-90: 132.4 δ
DEPT-135: pico positivo en 132.4 δ; picos negativos en 27.6, 29.3, 32.2 δ

Compuesto G
^{13}C-RMN desacoplado de banda ancha: 25.1, 27.7, 39.9, 56.0 δ
DEPT-90: 56.0 δ
DEPT-135: pico positivo en 56.0 δ; picos negativos en 25.1, 27.7, 39.9 δ

13.65 El 3-metil-2-butanol tiene cinco señales en su espectro de ^{13}C-RMN en 17.90, 18.15, 20.00, 35.05 y 72.75 δ. ¿Por qué no son equivalentes los dos grupos metilo unidos al C3? Puede ser de ayuda hacer un modelo molecular.

```
H3C  OH
  |   |
CH3CHCHCH3
4  3  2  1
```
3-Metil-2-butanol

13.66 Un espectro de ^{13}C-RMN del 2,4-pentanodiol disponible comercialmente, muestra *cinco* picos en 23.3, 23.9, 46.5, 64.8 y 68.1 δ. Explique.

```
   OH     OH
   |      |
CH3CHCH2CHCH3
```
2,4-Pentanodiol

13.67 Los ácidos carboxílicos (RCO_2H) reaccionan con los alcoholes (R′OH) en la presencia de un catalizador ácido. El producto de la reacción del ácido propanoico con metanol tiene las siguientes propiedades espectroscópicas. Proponga una estructura.

$$CH_3CH_2\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}OH \xrightarrow[H^+ \text{ catalizador}]{CH_3OH} \; ?$$

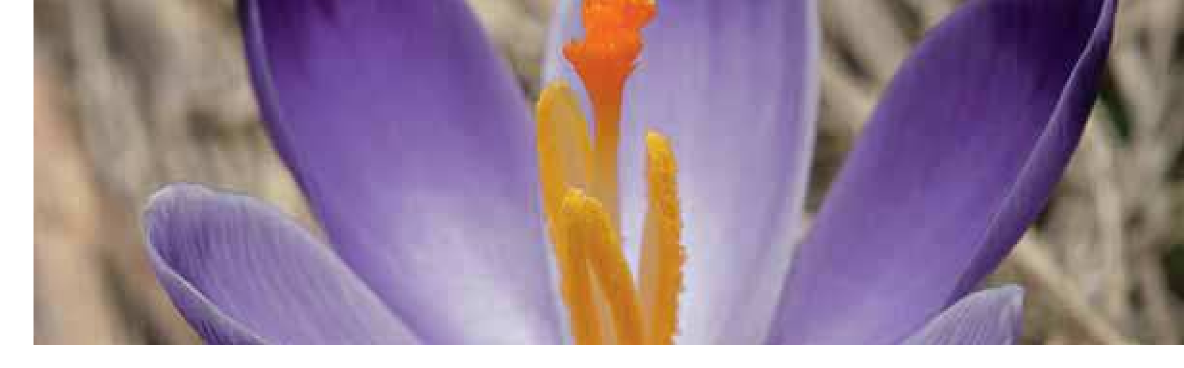
Ácido propanoico

EM: $M^+ = 88$
IR: 1735 cm^{-1}
^{1}H-RMN: 1.11 δ (3 H, triplete, J = 7 Hz); 2.32 δ (2 H, cuarteto, J = 7 Hz); 3.65 δ (3 H, singulete)
^{13}C-RMN: 9.3, 27.6, 51.4, 174.6 δ

13.68 Los nitrilos (RC≡N) reaccionan con los reactivos de Grignard (R′MgBr). El producto de la reacción del 2-metilpropanonitrilo con bromuro de metilmagnesio tiene las siguientes propiedades espectroscópicas. Proponga una estructura.

$$\underset{\textbf{2-Metilpropanonitrilo}}{CH_3\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}HC{\equiv}N} \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ CH_3MgBr} \ ?$$

EM: $M^+ = 86$
IR: 1715 cm^{-1}
^{1}H-RMN: 1.05 δ (6 H, doblete, J = 7 Hz); 2.12 δ (3 H, singulete); 2.67 δ (1 H, septeto, J = 7 Hz)
^{13}C-RMN: 18.2, 27.2, 41.6, 211. 2 δ.



El azafrán, derivado de los estigmas del *saffron crocus*, es la especia más cara del mundo. Su color se debe a la presencia alternada de enlaces simples y dobles.

14 Compuestos conjugados y espectroscopía ultravioleta

Los compuestos insaturados que vimos en los capítulos 7 y 8 sólo tenían un enlace doble, pero varios compuestos tienen numerosos sitios de insaturación. Si las diferentes insaturaciones están bien separadas en una molécula reaccionan independientemente, pero si están cercanas, pueden interactuar unas con otras. En particular, los compuestos que tienen enlaces dobles y sencillos alternados, llamados compuestos **conjugados**, tienen algunas características distintivas; por ejemplo, el dieno conjugado 1,3-butadieno tiene algunas propiedades que son diferentes a las del 1,4-pentadieno no conjugado.

1,3-Butadieno (conjugado; enlaces dobles y sencillos alternados)

1,4-Pentadieno (no conjugado; enlaces dobles y sencillos no alternados)

¿Por qué este capítulo?

Los compuestos conjugados de varias clases diferentes son comunes en la naturaleza, y varios de los pigmentos responsables de los colores brillantes de las frutas y las flores tienen numerosos enlaces dobles y sencillos alternados; por ejemplo, el licopeno, el pigmento rojo que se encuentra en los jitomates y del que se piensa protege contra el cáncer de próstata, es un *polieno* conjugado. Las *enonas* conjugadas (alqueno + cetona) son características estructurales comunes de varias moléculas biológicamente importantes como la progesterona, la hormona que prepara al útero para la implantación del óvulo fecundado. Las moléculas cíclicas conjugadas como el benceno son por sí mismas un campo importante de estudio. En

este capítulo veremos algunas de las propiedades distintivas de las moléculas conjugadas y las razones de esas propiedades.

Licopeno, un polieno conjugado

H_3C C=O CH_3 H CH_3 H H H O

Progesterona, una enona conjugada

Benceno, una molécula cíclica conjugada

14.1 Estabilidad de los dienos conjugados: teoría del orbital molecular

Los dienos conjugados pueden prepararse por alguno de los métodos para preparación de alquenos explicados previamente **(secciones 11.7-11.10)**. Una de tales reacciones es la eliminación inducida por base del HX de un halogenuro alílico.

H H — NBS, $h\nu$, CCl_4 → Br — $^+K\ ^-OC(CH_3)_3$, $HOC(CH_3)_3$ →

Ciclohexeno **3-Bromociclohexeno** **1,3-Ciclohexadieno (76%)**

Los dienos conjugados sencillos utilizados en las síntesis de polímeros incluyen el 1,3-butadieno, cloropreno (2-cloro-1,3-butadieno) e isopreno (2-metil-1,3-butadieno). El isopreno ha sido preparado industrialmente por varios métodos, incluida la deshidratación doble catalizada por ácido del 3-metil-1,3-butanediol.

H_3C OH H H; H C C C C OH; H H H H — Al_2O_3, Calor → CH_3 H; H C C C C H; H H + 2 H_2O

3-Metil-1,3-butanediol **Isopreno 2-Metil-1,3-butadieno**

Una de las propiedades que distinguen a los dienos conjugados de los no conjugados es que la longitud del enlace sencillo central es más corta de lo esperado. El enlace

sencillo C2-C3 en el 1,3-butadieno tiene una longitud de 147 pm, unos 6 pm más corto que la longitud del enlace sencillo C2−C3 análogo en el butano (153 pm).

147 pm
$H_2C{=}CH{-}CH{=}CH_2$
1,3-Butadieno

153 pm
$CH_3{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_3$
Butano

Otra propiedad distintiva de los dienos conjugados es su estabilidad inusual, evidenciada por sus calores de hidrogenación (tabla 14.1). Recuérdese de la **sección 7.6** que los alquenos monosustituidos, como el 1-buteno, tienen un $\Delta H°_{hidrog}$ cercano a −126 kJ/mol (−30.1 kcal/mol), mientras que los alquenos disustituidos, como el 2-metilpropeno, tienen un $\Delta H°_{hidrog}$ cercano a −119 kJ/mol (−28.4 kcal/mol), aproximadamente 7 kJ/mol menos negativo. A partir de esta información se concluyó que los alquenos más sustituidos son más estables que los menos sustituidos; esto es, los alquenos más sustituidos liberan menos calor en la hidrogenación porque contienen menos energía para iniciarla. Puede obtenerse una conclusión similar para los dienos conjugados.

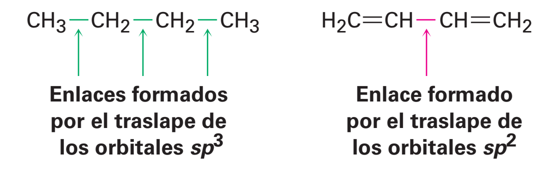
Tabla 14.1 **Calores de hidrogenación para algunos alquenos y dienos**

		$\Delta H°_{hidrog}$	
Alqueno o dieno	**Producto**	**(kJ/mol)**	**(kcal/mol)**
$CH_3CH_2CH{=}CH_2$	$CH_3CH_2CH_2CH_3$	−126	−30.1
$CH_3C(CH_3){=}CH_2$	$CH_3CH(CH_3)CH_3$	−119	−28.4
$H_2C{=}CHCH_2CH{=}CH_2$	$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_3$	−253	−60.5
$H_2C{=}CH{-}CH{=}CH_2$	$CH_3CH_2CH_2CH_3$	−236	−56.4
$H_2C{=}CH{-}C(CH_3){=}CH_2$	$CH_3CH_2CH(CH_3)CH_3$	−229	−54.7

Debido a que un alqueno monosustituido tiene un $\Delta H°_{hidrog}$ de aproximadamente −126 kJ/mol, podríamos esperar que un compuesto con dos enlaces dobles monosustituidos tendría un $\Delta H°_{hidrog}$ de aproximadamente el doble de ese valor, o −252 kJ/mol. Los dienos no conjugados, como el 1-4-pentadieno ($\Delta H°_{hidrog}$ = −253 kJ/mol), coinciden con esta expectativa, pero el dieno 1,3-butadieno ($\Delta H°_{hidrog}$ = −236 kJ/mol) no. El 1,3-butadieno es aproximadamente 16 kJ/mol (3.8 kcal/mol) más estable que lo esperado.

	$\Delta H°_{hidrog}$ (kJ/mol)	
$H_2C{=}CHCH_2CH{=}CH_2$ **1,4-Pentadieno**	−126 + (−126) = −252	Esperado
	−253	Observado
	1	Diferencia
$H_2C{=}CHCH{=}CH_2$ **1,3-Butadieno**	−126 + (−126) = −252	Esperado
	−236	Observado
	−16	Diferencia

¿Qué justifica la estabilidad de los dienos conjugados? De acuerdo con la teoría de enlace-valencia **(secciones 1.5 y 1.8)**, la estabilidad se debe a la hibridación del orbital. Los enlaces C–C típicos, como los de los alcanos, resultan del traslape σ de los orbitales sp^3 de ambos carbonos; sin embargo, en un dieno conjugado el enlace central C-C resulta del traslape σ de los orbitales sp^2 de ambos carbonos. Dado que los orbitales sp^2 tienen más carácter *s* (33% *s*) que los orbitales sp^3 (25% *s*), los electrones en los orbitales sp^2 están más cercanos al núcleo y los enlaces que forman son un poco más cortos y fuertes; por tanto, la estabilidad "extra" de un dieno conjugado resulta en parte de la mayor cantidad de carácter *s* en los orbitales que forman el enlace C–C.



De acuerdo con la teoría del orbital molecular **(sección 1.11)**, la estabilidad de un dieno conjugado surge debido a una interacción entre los orbitales π de los dos enlaces dobles. Para repasar brevemente, cuando dos orbitales atómicos *p* se combinan para formar un enlace π, resultan dos orbitales moleculares π. Uno es menor en energía que los orbitales *p* iniciales y es, por tanto, de enlace; el otro es mayor en energía, tiene un nodo entre los núcleos y es de antienlace. Los dos electrones π ocupan el orbital de enlace de energía baja, resultando en la formación de un enlace estable entre los átomos **(figura 14.1)**.

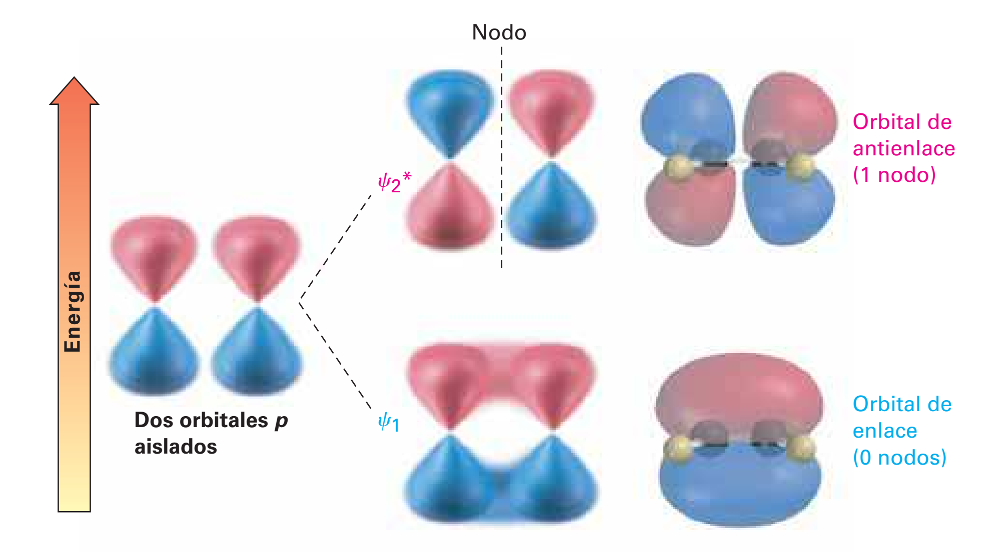


Figura 14.1 Los orbitales *p* se combinan para formar dos orbitales moleculares π. Ambos electrones ocupan el orbital de enlace de energía baja, llevando a un descenso neto de energía y a la formación de un enlace estable. El asterisco en ψ_2* indica un orbital de antienlace.

Ahora combinemos los cuatro orbitales atómicos *p* adyacentes, como ocurre en un dieno conjugado y, al hacerlo, generamos un conjunto de cuatro orbitales moleculares π, dos de los cuales son de enlace y dos de los cuales son de antienlace **(figura 14.2)**. Los cuatro electrones π ocupan los dos orbitales de enlace, dejando vacíos los orbitales de antienlace.

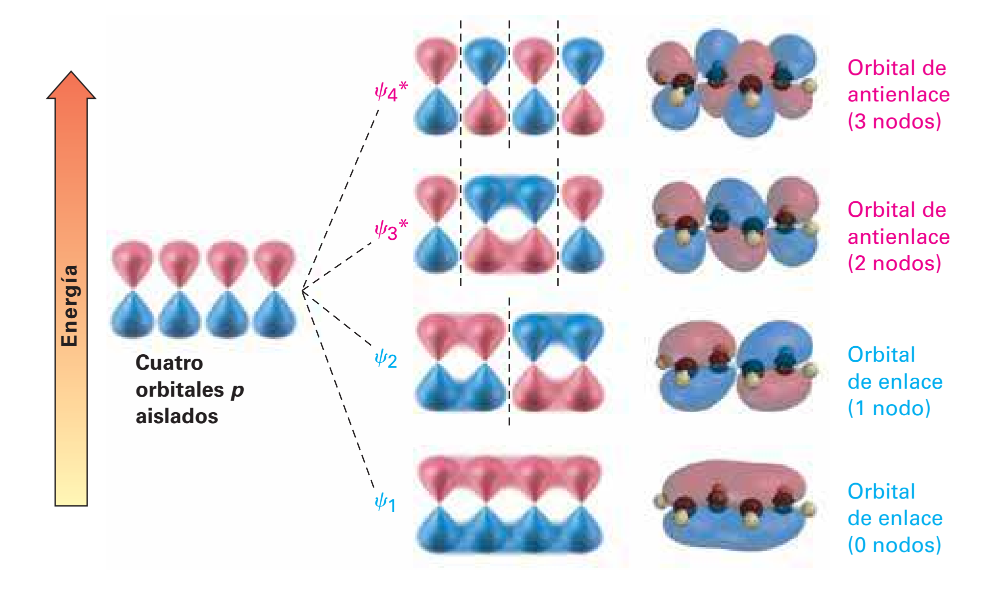


Figura 14.2 Los cuatro orbitales moleculares π en el 1,3-butadieno; nótese que el número de nodos entre los núcleos aumenta a medida que se incrementa el nivel de energía del orbital.

El orbital molecular π de energía más baja (denotado con ψ_1, la letra griega psi), no tiene nodos entre los núcleos y por tanto es de enlace. El OM π de más baja energía siguiente, ψ_2, tiene un nodo entre los núcleos y también es de enlace. Por encima en energía de ψ_1, ψ_2 están los dos OM de antienlace π, ψ_3* y ψ_4*. (Los asteriscos indican orbitales de antienlace.) Nótese que el número de nodos entre los núcleos aumentan a medida que aumenta el nivel de energía del orbital. El orbital ψ_3* tiene dos nodos entre los núcleos y ψ_4*, el OM de energía más alta, tiene tres nodos entre los núcleos.

Comparar los orbitales moleculares π del 1,3-butadieno (dos enlaces dobles conjugados) con los del 1,4-pentadieno (dos enlaces dobles aislados) muestra por qué es más estable el dieno conjugado. En un dieno conjugado, el OM π de energía más baja (ψ_1) tiene una interacción de enlace favorable entre los C2 y C3 que está ausente en un dieno no conjugado. Como resultado, hay una cierta cantidad de carácter de enlace doble en el enlace C2-C3, lo que hace al enlace más fuerte y más corto que un enlace sencillo típico. Los mapas de potencial electrostático muestran claramente la densidad electrónica adicional en el enlace central **(figura 14.3)**.

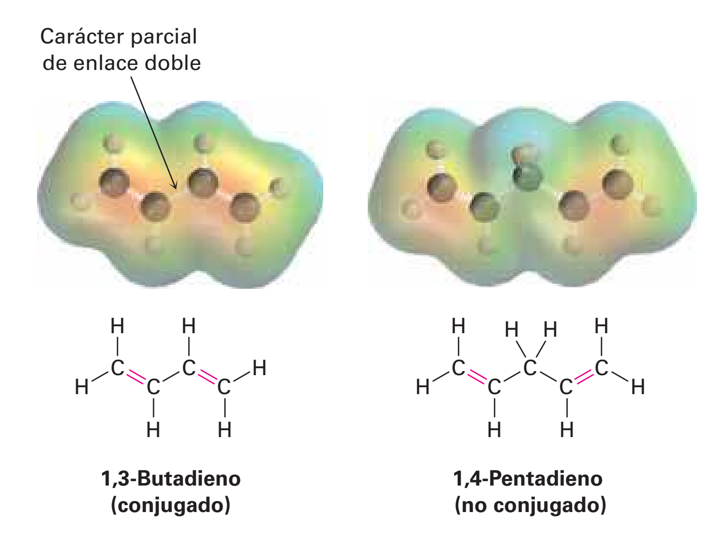


Figura 14.3 Los mapas de potencial electrostático del 1,3-butadieno (conjugado) y del 1,4-pentadieno (no conjugado) muestran la **densidad electrónica** adicional (rojo) en el enlace central C—C del 1,3-butadieno, lo que corresponde al carácter parcial de enlace doble.

Al describir el 1,3-butadieno, decimos que los electrones π están dispersos, o *deslocalizados*, sobre la estructura π entera en lugar de localizados entre los dos núcleos

específicos. La deslocalización permite que los electrones de enlace estén más cerca del núcleo, lo que lleva a una menor energía y una mayor estabilidad.

Problema 14.1

El aleno, $H_2C{=}C{=}CH_2$, tiene un calor de hidrogenación de −298 kJ/mol (−71.3 kcal/mol); clasifique en orden de estabilidad a un dieno conjugado, a un dieno no conjugado y a un aleno.

14.2 Adiciones electrofílicas a dienos conjugados: carbocationes alílicos

Una de las diferencias más notables entre dienos conjugados y alquenos típicos es su comportamiento en las reacciones de adición electrofílica. Para repasar brevemente, la adición de un electrófilo a un enlace doble carbono-carbono es una reacción general de los alquenos **(sección 7.7)**. Se encuentra regioquímica de Markvovnikov debido a que se forma como un intermediario el carbocatión más estable. Por tanto, la adición de HCl al 2-metilpropeno produce 2-cloro-2-metilpropano en lugar de 1-cloro-2-metilpropano, y la adición de 2 equivalentes molares de HCl al dieno no conjugado, 1,4-pentadieno produce 2,4-dicloropentano.

$$CH_3C(CH_3){=}CH_2 \xrightarrow[\text{Éter}]{HCl} \left[CH_3\overset{+}{C}(CH_3)CH_3\right] \longrightarrow CH_3C(Cl)(CH_3)CH_3$$

2-Metilpropeno — **Carbocatión terciario** — **2-Cloro-2-metilpropano**

$$H_2C{=}CHCH_2CH{=}CH_2 \xrightarrow[\text{Éter}]{HCl} CH_3CH(Cl)CH_2CH(Cl)CH_3$$

1,4-Pentadieno (no conjugado) — **2,4-Dicloropentano**

Los dienos conjugados también experimentan reacciones de adición electrofílica con facilidad, pero invariablemente se obtienen mezclas de productos; por ejemplo, la adición de HBr al 1,3-butadieno genera una mezcla de dos productos (sin contar los isómeros cis-trans). El 3-bromo-1-buteno es un producto Markovnikov típico de la **adición, 1,2** a un enlace doble, pero inusualmente aparece 1-bromo-2-buteno. El enlace doble en ese producto se ha movido a una posición entre los carbonos 2 y 3, y el HBr se adicionó a los carbonos 1 y 4, un resultado descrito como **adición 1,4.**

$$H_2C{=}CH{-}CH{=}CH_2 \xrightarrow{HBr} H_2C{=}CH{-}CHBr{-}CH_3 \;+\; BrCH_2{-}CH{=}CH{-}CH_3$$

1,3-Butadieno — **3-Bromo-1-buteno (71%; adición 1,2)** — **1-Bromo-2-buteno (29%; adición 1,4)**

Además del HBr, se adicionan a los dienos conjugados varios otros electrófilos y por lo regular se forma una mezcla de productos; por ejemplo, el Br_2 se adiciona al 1,3-butadieno para formar una mezcla de 3,4-dibromo-1-buteno y de 1,4-dibromo-2-buteno.

Br_2, 20 °C

1,3-Butadieno → **3,4-Dibromo-1-buteno (55%; adición 1,2)** + **1,4-Dibromo-2-buteno (45%; adición 1,4)**

¿Cómo puede explicar la formación de los productos de la adición 1,4? En la respuesta se involucran como intermediarios a los carbocationes alílicos (recuérdese que *alílico* significa "al lado del enlace doble"). Cuando el 1,3-butadieno reacciona con un electrófilo como el H^+, son posibles dos carbocationes intermediarios: un carbocatión no alílico primario y un catión alílico secundario. Debido a que el catión alílico está estabilizado por resonancia entre dos formas **(sección 11.5)**, es más estable y se forma más rápido que un carbocatión no alílico.

1,3-Butadieno —HBr→

Alílico secundario (Br^-)

No alílico primario (Br^-)
(no se forma)

Cuando el catión alílico reacciona con Br^- para completar la adición electrofílica, la reacción puede ocurrir en Cl o en C3 debido a que ambos carbonos comparten la carga positiva **(figura 14.4)**; por tanto, resulta una mezcla de productos de adición 1,2 y 1,4. (Recuérdese que se vio una mezcla de productos similar para la bromación con NBS de alquenos en la **sección 10.3**, una reacción que procede a través de un *radical* alílico.)

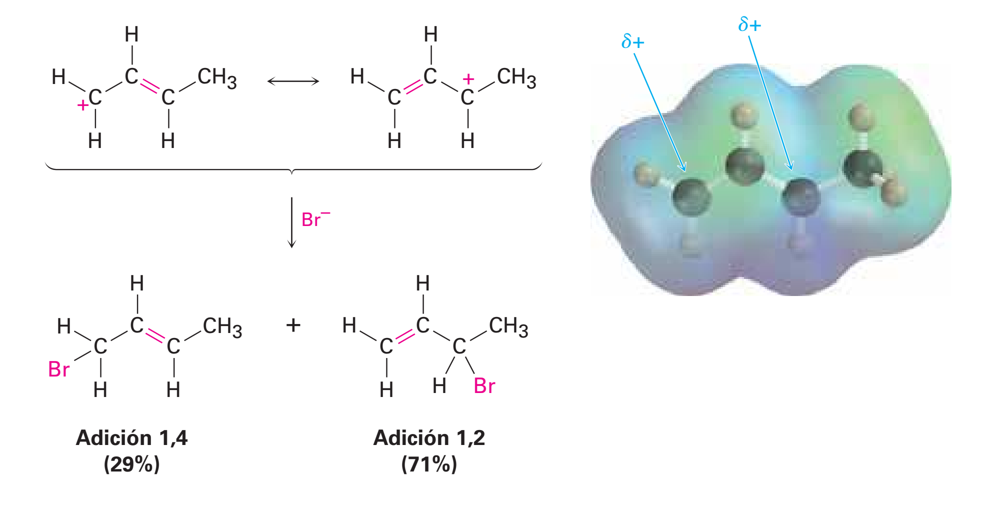


Figura 14.4 Un mapa de potencial electrostático del carbocatión alítico producido por la protonación del 1,3-butadieno muestra que la **carga positiva** está compartida por los carbonos 1 y 3. La reacción de Br^- con el carbono más positivo **(C3)**; da predominantemente el producto de adición 1,2.

Predicción del producto de una reacción de adición electrofílica de un dieno conjugado

Ejemplo resuelto 14.1

Dé la estructura de los productos probables de la reacción de 1 equivalente de HCl con 2-metil-1,3-ciclohexadieno. Muestre los aductos 1,2 y 1,4. (Aducto es la contracción de *addition product* = producto de adición.)

Estrategia

La adición electrofílica del HCl a un dieno conjugado involucra la formación del carbocatión alílico intermediario; por tanto, el primer paso es protonar los dos extremos del dieno y dibujar las formas resonantes de los dos carbocationes alílicos resultantes. Permite que cada forma resonante reaccione con Cl^-, generando un máximo de cuatro productos posibles.

En el ejemplo presente, la protonación del enlace doble C1-C2 da un carbocatión que reacciona más adelante para dar el aducto 1,2: 3-cloro-3-metilciclohexeno y el aducto 1,4: 3-cloro-1-metilciclohexeno. La protonación del enlace doble C3-C4 da un carbocatión simétrico, cuyas dos formas resonantes son equivalentes. Por tanto, el aducto 1,2 y el aducto 1,4 tienen la misma estructura: 6-cloro-1-metilciclohexeno. De los dos modos de protonación posibles, es más probable el primero debido a que produce un catión alílico terciario en lugar de un catión alílico secundario.

Solución

1 2 3 4 HCl

2-Metil-1,3-ciclohexadieno

1,2 — 1,4 — 1,2 y 1,4

Cl

3-Cloro-3-metilciclohexeno **3-Cloro-1-metilciclohexeno** **6-Cloro-1-metilciclohexeno**

Problema 14.2

Dé las estructuras de los aductos 1,2 y 1,4 que resultan de la reacción de 1 equivalente de HCl con 1,3-pentadieno.

Problema 14.3

Observe los carbocationes intermediarios posibles producidos durante la adición de HCl al 1,3-pentadieno (problema 14.2) y prediga cuál aducto 1,2 predomina. ¿Cuál aducto 1,4 predomina?

Problema 14.4

Dé la estructura de los aductos 1,2 y 1,4 que resultan de la reacción de 1 equivalente de HBr con el siguiente compuesto:

14.3 Control cinético *vs.* control termodinámico de las reacciones

IDEAS *clave*

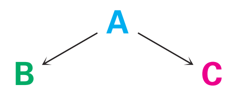
Pruebe sus conocimientos de las Ideas clave, respondiendo los ejercicios al final del capítulo marcados con ▲.

La adición electrofílica a un dieno conjugado a la temperatura ambiente o por debajo de ella conduce por lo regular a una mezcla de productos en la que predomina el aducto 1,2 sobre el aducto 1,4; sin embargo, cuando se realiza la misma reacción a temperaturas mayores, con frecuencia cambia la proporción de los productos y predomina el aducto 1,4. Por ejemplo, la adición de HBr al 1,3-butadieno a 0 °C produce un mezcla 71:29 de aductos 1,2 y 1,4, pero la misma reacción realizada a 40 °C produce una mezcla 15:85; además, cuando se calienta a 40 °C la mezcla de productos formada a 0 °C en presencia de HBr, la proporción de los aductos cambia lentamente de 71:29 a 15:85. ¿Por qué?

1,3-Butadieno —HBr→ Aducto 1,2 + Aducto 1,4

	Aducto 1,2	Aducto 1,4
A 0 °C:	71%	29%
A 40 °C:	15%	85%

Para comprender el efecto de la temperatura en la distribución de los productos, repasemos brevemente lo que dijimos en la **sección 6.7** acerca de la velocidad y los equilibrios de una reacción. Imagine una reacción que puede dar uno o ambos productos **B** y **C**.



Supongamos que **B** se forma más rápido que **C** (en otras palabras $\Delta G^{\ddagger}_{B} > \Delta G^{\ddagger}_{C}$), pero que **C** es más estable que **B** (en otras palabras $\Delta G°_{C} > \Delta G°_{B}$). Un diagrama de energía de los dos procesos podría verse como el que se muestra en la **figura 14.5**.

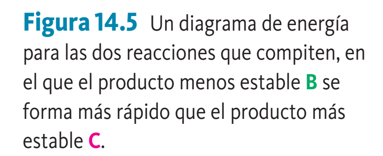
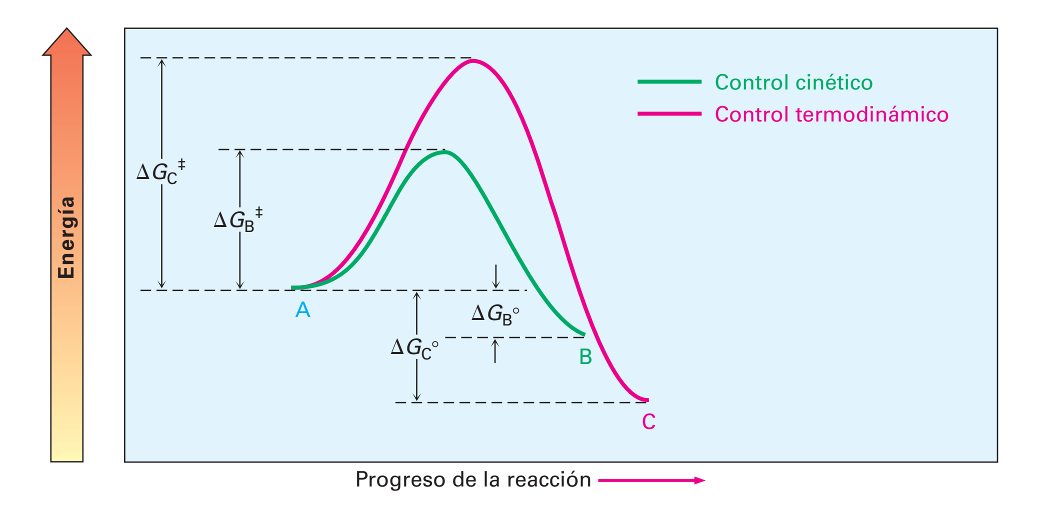


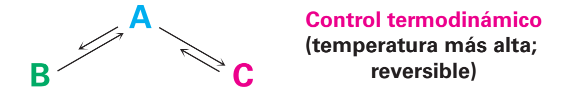
Figura 14.5 Un diagrama de energía para las dos reacciones que compiten, en el que el producto menos estable **B** se forma más rápido que el producto más estable **C**.



Realicemos primero la reacción a una temperatura más baja de tal manera que ambos procesos sean irreversibles y que no se alcance el equilibrio. Dado que **B** se forma más rápido que **C**, **B** es el producto principal, no importa que **C** sea más estable que **B**, debido a que no están en equilibrio los dos. *El producto de una reacción irreversible*

depende únicamente de la velocidad relativa, no de la estabilidad. Se dice que tales reacciones están bajo **control cinético.**

Ahora realicemos la misma reacción a una temperatura mayor por lo que ambos procesos son fácilmente reversibles y se alcanza un equilibrio. Dado que **C** es más estable que **B**, **C** es el producto principal obtenido, no importa que **C** se forme más lento que **B**, debido a que están en equilibrio los dos. *El producto de una reacción fácilmente reversible depende únicamente de la estabilidad, no de la velocidad relativa*. Se dice que tales reacciones están bajo control del equilibrio, o **control termodinámico.**



Ahora podemos explicar el efecto de la temperatura en las reacciones de adición electrofílica de los dienos conjugados. A baja temperatura (0 °C), el HBr se añade al 1,3-butadieno bajo control cinético para dar una mezcla de productos 71:29, con el predominio del aducto 1,2 que se forma más rápidamente. Dado que estas condiciones moderadas no permiten que la reacción alcance el equilibrio, predomina el producto que se forma más rápido; sin embargo, a una temperatura mayor (40 °C), la reacción ocurre bajo control termodinámico para dar una mezcla de productos 15:85, con el predominio del aducto 1,4 que es más estable. La temperatura mayor permite que el proceso de adición se vuelva reversible, por tanto resulta una mezcla de productos en equilibrio. La **figura 14.6** muestra en un diagrama de energía esta situación.

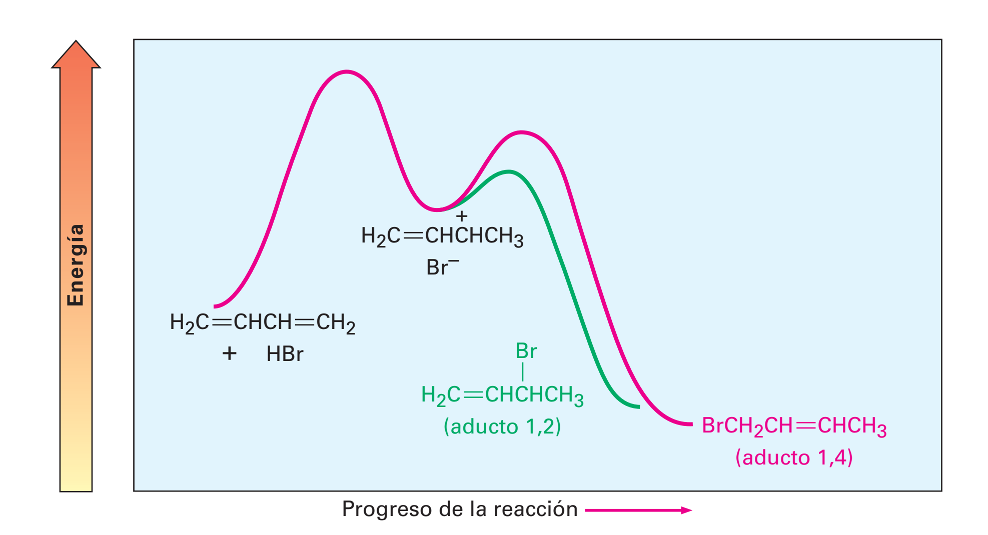


Figura 14.6 Diagrama de energía para la adición elecrofílica de HBr al 1,3-butadieno. El aducto 1,2 es el producto cinético debido a que se forma más rápido, pero el aducto 1,4 es el producto termodinámico debido a que es más estable.

La adición electrofílica de HBr al 1,3-butadieno es un buen ejemplo de cómo un cambio en las condiciones experimentales puede variar el producto de una reacción. El concepto del control termodinámico frente al control cinético es útil y en algunas ocasiones podemos tomar ventaja de él en el laboratorio.

Problema 14.5

El aducto 1,2 y el aducto 1,4 formados por la reacción de HBr con 1,3-butadieno están en equilibrio a 40 °C. Proponga un mecanismo por medio del cual suceda la interconversión de los productos.

Problema 14.6

¿Por qué supone que los aductos 1,4 del 1,3-butadieno son por lo regular más estables que los aductos 1,2?

14.4 La reacción de cicloadición de Diels-Alder

Quizá la diferencia más notable entre los dienos conjugados y los no conjugados es que los dienos conjugados experimentan una reacción de adición con alquenos para formar productos sustituidos de ciclohexeno; por ejemplo, el 1,3-butadieno y la 3-buten-2-ona dan 3-ciclohexenil metil cetona.

Tolueno, Calor

1,3-Butadieno + **3-Buten-2-ona** → **3-Ciclohexenil metil cetona (96%)**

Este proceso, llamado **reacción de cicloadición de Diels-Alder** en honor de sus descubridores, es extremadamente útil en la síntesis orgánica debido a que forma dos enlaces carbono-carbono en una sola etapa y es uno de los pocos métodos generales disponibles para la producción de moléculas cíclicas. (Como el nombre implica, una reacción de *cicloadición* es aquella en la que dos reactivos se adicionan entre sí para dar un producto cíclico.) En reconocimiento a la importancia de su descubrimiento, Diels y Alder fueron galardonados con el Premio Nobel de Química en 1950.

El mecanismo de la cicloadición de Diels-Alder es diferente al de otras reacciones que hemos estudiado debido a que no es polar ni radical. En lugar de eso, la reacción de Diels-Alder es un proceso *pericíclico*. Las reacciones pericíclicas, las cuales explicaremos con más detalle en el capítulo 30, suceden en un solo paso por una redistribución cíclica de sus electrones de enlace. Los dos reactivos sencillamente se unen entre sí a través de un estado de transición cíclico en el que se forman al mismo tiempo los dos nuevos enlaces carbono-carbono.

Podemos imaginar una adición de Diels-Alder como la que ocurre por el traslape frontal (σ) de dos orbitales *p* del alqueno con los dos orbitales *p* en los carbonos 1 y 4 del dieno **(figura 14.7)**. Por supuesto, esto es una orientación *cíclica* de los reactivos.

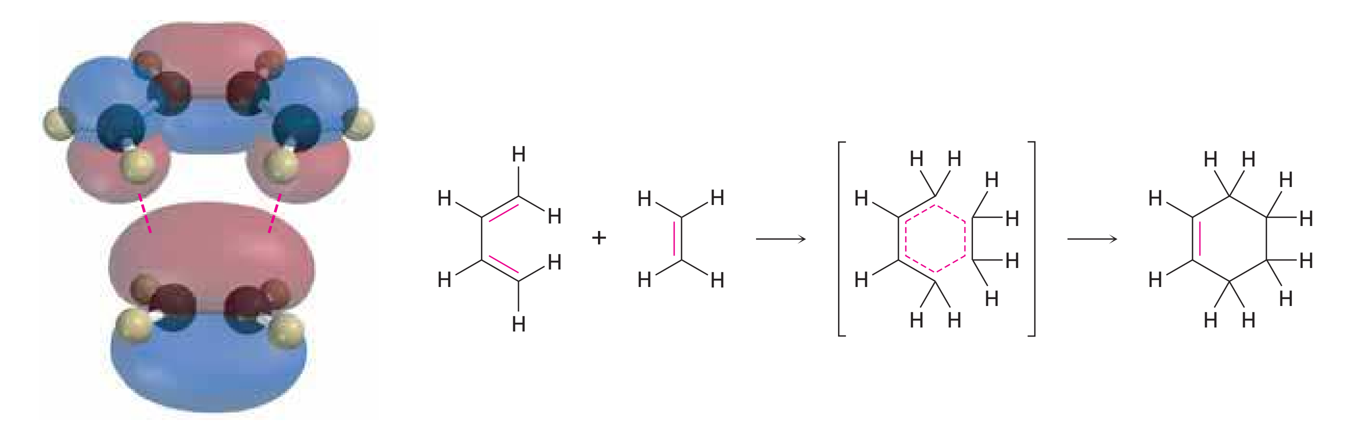


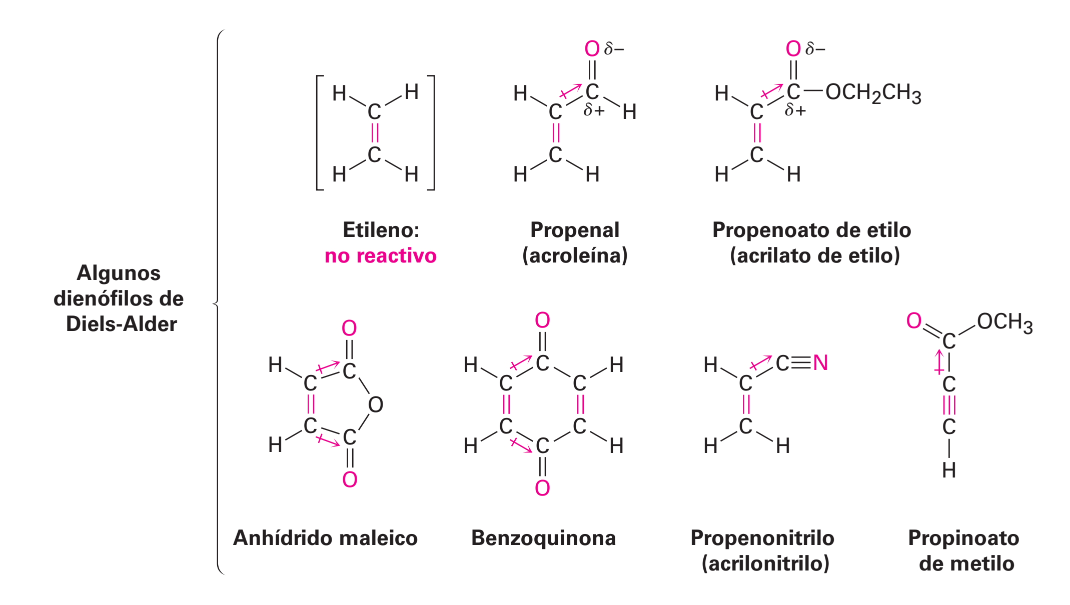
Figura 14.7 El mecanismo de la reacción de cicloadición de Diels-Alder. La reacción ocurre en un solo paso a través de un estado de transición cíclico en el que se forman simultáneamente los dos nuevos enlaces carbono-carbono.

En el estado de transición de Diels-Alder, los dos carbonos del alqueno y los carbonos 1 y 4 del dieno se rehibridizan de sp^2 a sp^3 para formar dos nuevos enlaces sencillos, mientras que los carbonos 2 y 3 del dieno se mantienen con hibridación sp^2 para formar el nuevo enlace doble en el ciclohexeno producido. En la **sección 30.5** estudiaremos con mayor extensión este mecanismo, por ahora nos concentraremos en aprender más acerca de las características y los usos de la reacción de Diels-Alder.

14.5 Características de la reacción de Diels-Alder

El dienófilo

La reacción de cicloadición de Diels-Alder ocurre más rápidamente si el componente alqueno, o **dienófilo** ("amante de los dienos"), tiene un grupo sustituyente sustractor de electrones; por tanto, el etileno reacciona lentamente, pero son altamente reactivos el propenal, el propenoato de etilo, el anhídrido maleico, la benzoquinona, el propenonitrilo y compuestos similares. Nótese también que los alquinos, como el propinoato de metilo, pueden actuar como dienófilos de Diels-Alder.



En todos los casos precedentes, el enlace doble o triple del dienófilo está al lado del carbono polarizado positivamente de un sustituyente sustractor de electrones. Los mapas de potencial electrostático muestran que los carbonos del enlace doble son menos negativos en estas sustancias que los carbonos en el etileno **(figura 14.8)**.

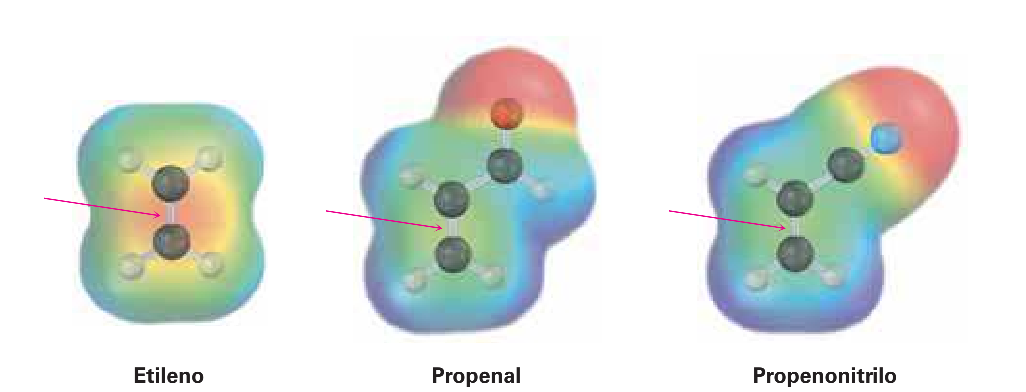


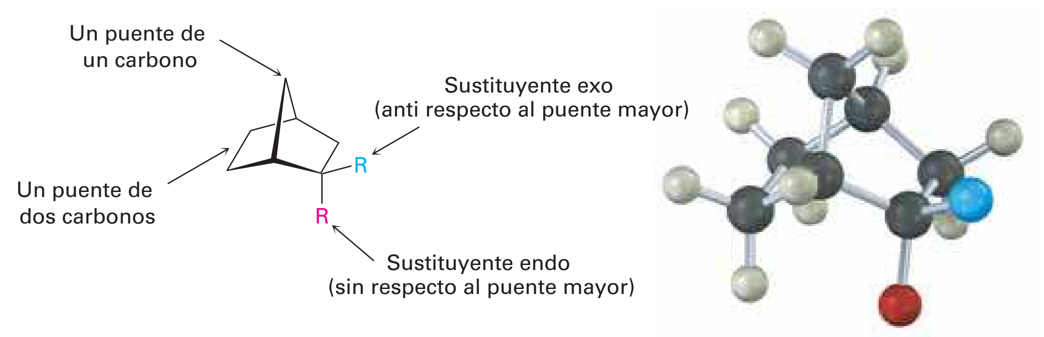
Figura 14.8 Los mapas de potencial electrostático del etileno, del propenal y del propenonitrilo muestran que los grupos sustractores de electrones hacen **menos negativos** a los carbonos del enlace doble.

Una de las características más útiles de la reacción de Diels-Alder es que es *estereoespecífica,* lo que significa que se forma un solo estereoisómero como producto. Además, se mantiene la estereoquímica del dienófilo. Si realizamos la cicloadición con *cis*-2-butenoato de metilo, sólo se formaría como producto el ciclohexeno sustituido cis. Con el *trans*-2-butenoato de metilo sólo se formaría como producto el ciclohexeno sustituido trans.

1,3-Butadieno + **(*Z*)-2-Butenoato de metilo** ⟶ **Producto cis**

1,3-Butadieno + **(*E*)-2-Butenoato de metilo** ⟶ **Producto trans**

Otra característica estereoquímica de la reacción de Diels-Alder es que la pareja dieno y dienófilo se orienta de tal manera que se forma el producto endo, en lugar del producto alternativo exo. Las palabras *endo* y *exo* se utilizan para indicar la estereoquímica relativa cuando se refiere a estructuras bicíclicas como los norbornanos sustituidos **(sección 4.9)**. Se dice que un sustituyente en un puente es exo si es anti (trans) respecto al mayor de los otros dos puentes y se dice que es endo si es sin (cis) respecto al mayor de los otros dos puentes.



Los productos endo resultan de las reacciones de Diels-Alder debido a que la cantidad de traslape del orbital entre el dieno y el dienófilo es mayor cuando los reactivos permanecen directamente uno encima de otro, de tal manera que el sustituyente sustractor de electrones en el dienófilo está abajo de los enlaces dobles del dieno; por ejemplo, en la reacción del 1,3-ciclopentadieno con anhídrido maleico se obtiene el siguiente resultado:

Anhídrido maleico ⟶ **Producto endo**

[⟶ **Producto exo** ***(no se forma)***]

Predicción del producto de una reacción de Diels-Alder

Ejemplo resuelto 14.2

Prediga el producto de la siguiente reacción de Diels-Alder:

+ → ?

Estrategia

Dibuje el dieno de tal manera que los extremos de los dos enlaces dobles estén cercanos al enlace doble del dienófilo. Forme dos enlaces sencillos entre la pareja, convierta los tres enlaces dobles en enlaces sencillos y convierta al antiguo enlace sencillo del dieno en un enlace doble. Debido a que el enlace doble del dienófilo es cis en un principio, los dos hidrógenos unidos deben permanecer cis en el producto.

Solución

Hidrógenos cis

H_3C + → H_3C

Nuevo enlace doble

Problema 14.7

Prediga el producto de la siguiente reacción de Diels-Alder:

+ → ?

El dieno

Así como el componente dienófilo tiene ciertas limitaciones que afectan su reactividad, lo mismo ocurre con el componente dieno conjugado. El dieno debe adoptar lo que se llama una *conformación s-cis*, que significa "parecida a cis" respecto del enlace sencillo, para experimentar una reacción de Diels-Alder. Únicamente en la conformación *s*-cis los carbonos 1 y 4 del dieno están lo suficientemente cerca para reaccionar a través de un estado de transición cíclico.

C2–C3

Rotación del enlace

Conformación *s*-cis **Conformación *s*-trans**

En la conformación alternativa *s*-trans, los extremos del dieno están muy separados como para traslaparse con los orbitales *p* del dienófilo.

Reacción exitosa **No hay reacción (extremos muy separados)**

En la **figura 14.9** se muestran dos ejemplos de dienos que no pueden adoptar una conformación *s*-cis y, por tanto, no pueden experimentar reacciones de Diels-Alder. En el dieno bicíclico, los enlaces dobles están fijos rígidamente en un arreglo *s*-trans por restricciones geométricas de los anillos. En el (2*Z*, 4*Z*)-hexadieno, la tensión estérica entre los dos grupos metilo evita que la moléculas adopte una geometría *s*-cis.

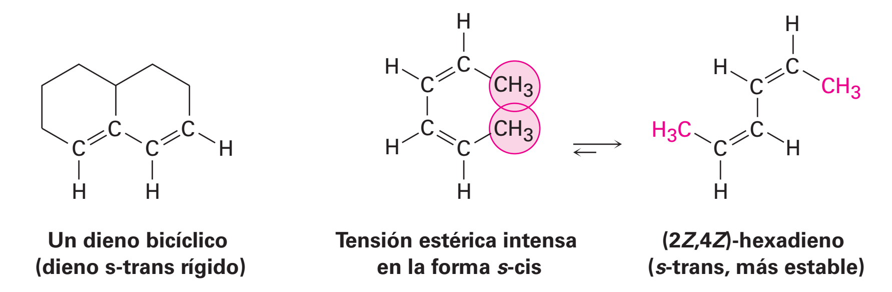


Figura 14.9 Dos dienos que no pueden alcanzar una conformación *s*-cis y, por lo tanto, no pueden experimentar reacciones de Diels-Alder.

Al contrario de aquellos dienos no reactivos que no pueden alcanzar una conformación *s*-cis, otros dienos únicamente están fijos en la geometría *s*-cis correcta y por lo tanto son altamente reactivos en la reacción de cicloadición de Diels-Alder. Por ejemplo, el 1,3-ciclopentadieno es tan reactivo que reacciona consigo mismo. A temperatura ambiente, el 1,3-ciclopentadieno se *dimeriza*. Una molécula actúa como el dieno y una segunda molécula actúa como el dienófilo en una autorreacción de Diels-Alder.

25 °C

1,3-Ciclopentadieno (*s*-cis) **Biciclopentadieno**

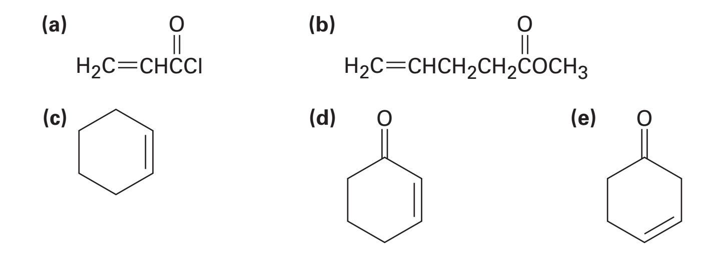
Las reacciones biológicas de Diels-Alder son conocidas, pero poco comunes. Un ejemplo ocurre en la biosíntesis de la lovastatina, un medicamento para reducir el colesterol (nombre comercial Mevacor) aislado de la bacteria *Aspergillus terreus*. El paso

clave es la reacción *intramolecular* de Diels-Alder de un trieno, en la que el dieno y los componentes dienófilos están dentro de la misma molécula.

Lovastatina

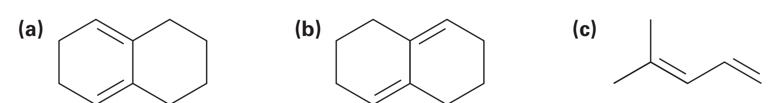
Problema 14.8

¿Cuáles de los siguientes alquenos esperaría que sean buenos dienófilos de Diels-Alder?



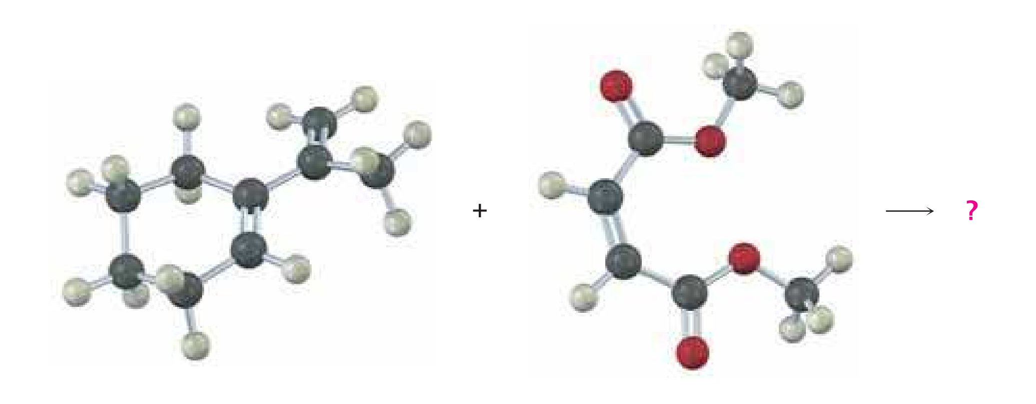
Problema 14.9

¿Cuáles de los siguientes dienos tienen una conformación *s*-cis y cuáles tienen una conformación *s*-trans? De los dienos *s*-trans, ¿cuáles pueden rotar fácilmente a *s*-cis?



Problema 14.10

Prediga el producto de la siguiente reacción de Diels-Alder:



14.6 Polímeros de dienos: cauchos naturales y sintéticos

Los dienos conjugados pueden polimerizarse de la misma manera que lo hacen los alquenos sencillos **(sección 8.10)**; sin embargo, los polímeros de dienos son más complejos estructuralmente que los polímeros de alquenos sencillos debido a que los enlaces dobles permanecen cada cuatro átomos de carbono a lo largo de la cadena, lo que lleva a la posibilidad de isómeros cis-trans. El iniciador (In) de la reacción puede ser un radical, como ocurre en la polimerización del etileno, o un ácido. Nótese que la polimerización es una adición 1,4 de la cadena creciente a un monómero del dieno conjugado.

In

1,3-Butadieno

***cis*-Polibutadieno**

***trans*-Polibutadieno**

El *caucho* es un polímero de dieno natural del isopreno (2-metil-1,3-butadieno) y es producido por más de 400 plantas diferentes. La mayor fuente es el denominado árbol de caucho, *Hevea brasiliensis,* a partir del cual la materia prima llamada *látex* es cosechada a partir de un corte hecho en la corteza. Los enlaces dobles del caucho tienen estereoquímica *Z*, pero la *gutapercha*, el isómero *E* del caucho, también se presenta en la naturaleza. Más duro y más frágil que el caucho, la gutapercha tiene una variedad de aplicaciones menores, que incluye el uso ocasional como recubrimiento en pelotas de golf.

In

Isopreno (2-metil-1,3-butadieno)

Caucho natural (*Z*)

Gutapercha (*E*)

Un número de cauchos sintéticos diferentes se producen comercialmente por polimerización de dienos. Pueden prepararse tanto poliisoprenos *cis* como *trans* y, por lo tanto, el caucho sintético producido es similar al material natural. Se polimeriza el cloropreno (2-cloro-1,3-butadieno) para producir neopreno, un excelente, aunque caro, caucho sintético con buena resistencia al clima. El neopreno se utiliza, entre otras cosas, en la producción de mangueras y guantes industriales.

In Cl Cl

Cloropreno (2-cloro-1,3-butadieno)

Cl Cl

Neopreno (*Z*)

Los cauchos natural y sintético son suaves y pegajosos a menos que se endurezcan por calentamiento con azufre elemental por un proceso llamando *vulcanización*. La vulcanización une en forma cruzada las cadenas de goma formando enlaces de carbono y azufre entre ellas, con lo que el polímero se endurece y se vuelve rígido. El grado exacto de endurecimiento puede ser variado, resultando en el suave material para los neumáticos del automóvil o bastante duro para las bolas de boliche (*ebonita*).

La capacidad inusual de caucho para estirarse y luego contraerse a su estado original se debe a las formas irregulares de las cadenas poliméricas causadas por los enlaces dobles. Estos enlaces dobles introducen curvas y pliegues en las cadenas del polímero, evitando así que las cadenas vecinas aniden juntas. Cuando se estiran, las cadenas en espiral aleatoria se enderezan y orientan a lo largo de la dirección de la fuerza, pero se mantienen deslizándose una sobre otra por el entrecruzamiento. Cuando el estiramiento cesa, el polímero vuelve a su estado aleatorio original.

Problema 14.11

Dibuje un segmento del polímero que podría prepararse del 2-fenil-1,3-butadieno.

Problema 14.12

Muestre el mecanismo de la polimerización catalizada por ácido del 1,3-butadieno.

14.7 Determinación de la estructura en sistemas conjugados: espectroscopía de ultravioleta

La espectrometría de masas, la espectroscopía de infrarrojo y la espectroscopía de resonancia magnética nuclear son técnicas de determinación de la estructura aplicables a todas las moléculas orgánicas. Además de estos tres métodos generalmente utilizados, existe un cuarto, **espectroscopía de ultravioleta (UV)**, que únicamente es aplicable a los compuestos conjugados. Por lo regular la espectroscopía de UV es menos utilizada que las otras tres técnicas espectroscópicas debido a que da información especializada, así que sólo la mencionaremos brevemente.

Espectrometría de masas	Tamaño y fórmula molecular
Espectroscopía de IR	Grupos funcionales presentes
Espectroscopía de RMN	Estructura carbono-hidrógeno
Espectroscopía de UV	**Naturaleza del sistema electrónico π conjugado**

La región ultravioleta del espectro electromagnético se extiende del extremo de longitud de onda corta de la región visible (4×10^{-7} m) al extremo de longitud de onda larga de la región de rayos X (10^{-8} m), pero el intervalo angosto de 2×10^{-7}m a 4×10^{-7} m es la porción de mayor interés para los químicos orgánicos. Las absorciones en esta región se miden por lo regular en nanómetros (nm), donde 1 nm = 10^{-9} m. Por lo tanto, el intervalo ultravioleta de interés es de 200 a 400 nm **(figura 14.10)**.

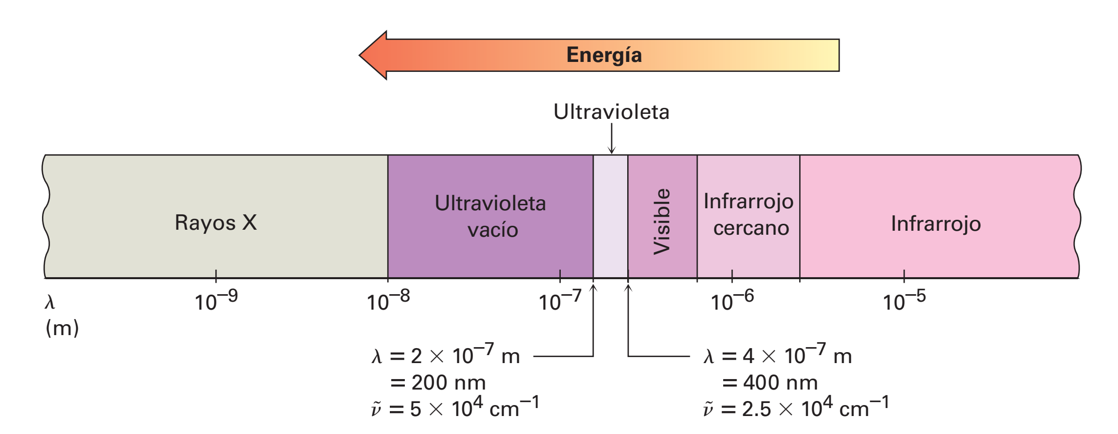


Figura 14.10 La región de ultravioleta (UV) y las regiones vecinas del espectro electromagnético.

En la **sección 12.5** vimos que cuando se irradia una molécula orgánica con energía electromagnética, la radiación pasa a través de la muestra o es absorbida, dependiendo de su energía. Con irradiación IR, la energía absorbida corresponde a la cantidad necesaria para aumentar las vibraciones moleculares. Con la radiación UV, la energía absorbida corresponde a la cantidad necesaria para promover un electrón de un orbital de baja energía a otro de alta energía en una molécula conjugada. El dieno conjugado 1,3-butadieno por ejemplo tiene cuatro orbitales moleculares π como se muestra en la figura 14.2, página 504. Los dos OM de enlace de energía más baja están ocupados en el estado fundamental y los dos OM de antienlace de energía más alta están desocupados.

En la irradiación con luz ultravioleta ($h\nu$), el 1,3-butadieno absorbe energía y se promueve un electrón π del **orbital molecular de mayor energía ocupado**, u **HOMO**, al **orbital molecular de menor energía desocupado**, o **LUMO.** Dado que se promueve al electrón de un orbital molecular de enlace π a un orbital molecular de antienlace π*, la llamamos una excitación $\pi \rightarrow \pi$* (se lee como “pi a pi estrella”). La diferencia de energía entre el HOMO y el LUMO del 1,3-butadieno es tal que se requiere luz UV de longitud de onda de 217 nm para completar la transición electrónica $\pi \rightarrow \pi$* **(figura 14.11)**.

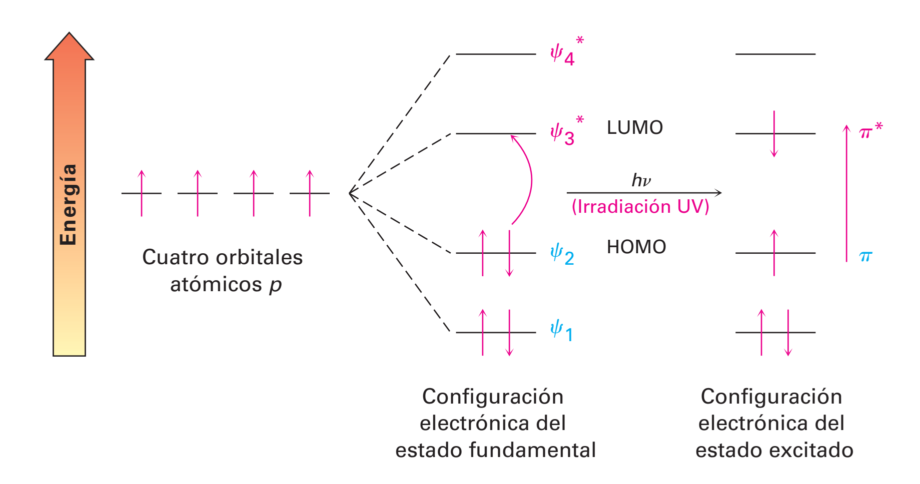


Figura 14.11 La excitación ultravioleta del 1,3-butadieno resulta en la promoción de un electrón de ψ_2, el OM ocupado más alto (HOMO), a ψ_3*, el OM más bajo desocupado (LUMO).

Se registra un espectro ultravioleta irradiando la muestra con luz UV que cambia continuamente su longitud de onda. Cuando la longitud de onda corresponde al nivel de energía requerido para excitar un electrón a un nivel más alto, se absorbe energía.

Se detecta esta absorción y se muestra en una gráfica que traza la *absorbancia* (A) en función de la longitud de onda, definida como

$$A = \log \frac{I_0}{I}$$

donde I_0 es la intensidad de la luz incidente e I es la intensidad de la luz transmitida a través de la muestra.

Nótese que los espectros UV difieren de los espectros IR en la forma en que se presentan. Por razones históricas, los espectros de IR se muestran por lo regular de tal manera que la línea base correspondiente a la absorción cero corre a través de la parte superior de la gráfica y un valle indica una absorción, mientras que en los espectros UV se muestran con la línea base en la parte inferior de la gráfica, por lo que un pico indica una absorción **(figura 14.12)**.

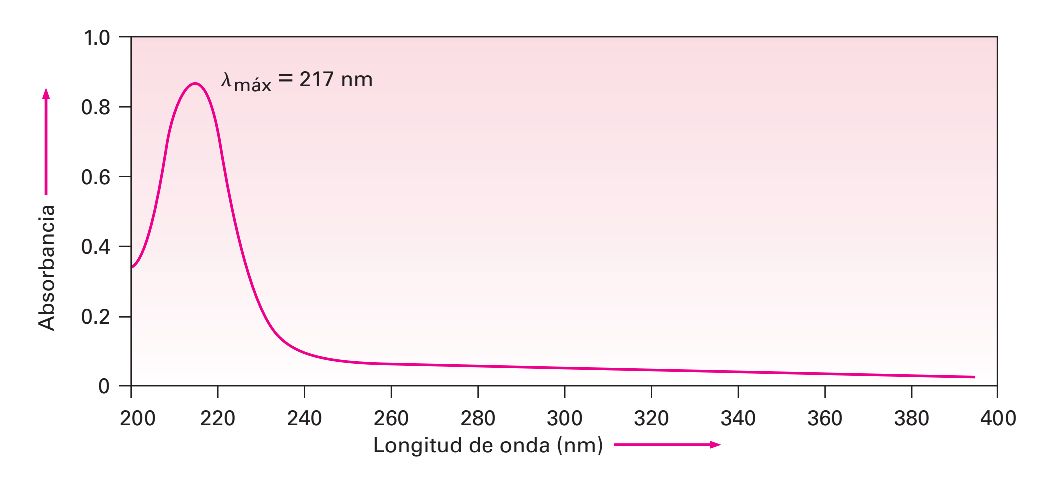


Figura 14.12 El espectro de ultravioleta del 1,3-butadieno, $\lambda_{máx} = 217$ nm.

La cantidad de luz UV absorbida se expresa como la **absortividad molar (ϵ)** de la muestra, definida por la ecuación

$$\epsilon = \frac{A}{c \times l}$$

Donde A = Absorbancia
c = Concentración en mol/L
l = Longitud de la trayectoria de la muestra en cm

La absortividad molar es una constante física, característica de la sustancia particular que se observa y, por lo tanto, característica del sistema electrónico π particular en la molécula. Los valores típicos para los dienos conjugados están en el intervalo de ϵ = 10,000 a 25,000. Nótese que por lo regular se omiten las unidades de absortividad molar de L/(mol · cm).

Un uso particularmente importante de esta ecuación proviene de reorganizarla a la forma $c = A/(\epsilon \cdot l)$, lo que nos permite medir la concentración de una muestra en solución cuando A, ϵ y l se conocen. A modo de ejemplo, el β-caroteno, el pigmento responsable del color naranja de las zanahorias, tiene ϵ = 138,000 L/(mol · cm). Si una muestra de β-caroteno se coloca en una celda con un paso de luz de 1.0 cm y la absorbancia UV se lee 0.37, la concentración de β-caroteno en la muestra es

$$c = \frac{A}{\epsilon l} = \frac{0.37}{\left(1.38 \times 10^5 \frac{\text{L}}{\text{mol} \cdot \text{cm}}\right)(1.00 \text{ cm})}$$

$$= 2.7 \times 10^{-6} \text{ mol/L}$$

A diferencia de los espectros IR y de RMN, los cuales muestran varias absorciones para una molécula dada, por lo regular los espectros de UV son bastante sencillos —con frecuencia únicamente un solo pico—. Por lo regular, el pico es ancho e identificamos su posición anotando la longitud de onda en la parte más alta del pico, $\lambda_{máx}$, léase como "lambda máxima".

Problema 14.13

Calcule el intervalo de energía de la radiación electromagnética en la región de UV del espectro de 200 a 400 nm (vea la **sección 12.5**). ¿Cómo compara este valor con los valores previamente calculados para la espectroscopía IR y de RMN?

Problema 14.14

Si la vitamina A pura tiene una $\lambda_{máx} = 325$ nm ($\epsilon = 50{,}100$), ¿cuál es la concentración de la vitamina A en una muestra cuya absorbancia a 325 nm es $A = 0.735$ en una celda con una longitud de trayectoria de 1.00 cm?

14.8 Interpretación de los espectros ultravioleta: el efecto de la conjugación

La longitud de onda necesaria para efectuar la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ en una molécula conjugada depende de la diferencia de energía entre HOMO y LUMO, la cual a su vez depende de la naturaleza del sistema conjugado; por tanto, midiendo el espectro UV de una molécula desconocida, podemos obtener información estructural acerca de la naturaleza de cualquier sistema electrónico π conjugado presente en una molécula.

Uno de los factores más importantes que afectan la longitud de onda de la absorción UV por una molécula es el grado de conjugación. Los cálculos de los orbitales moleculares muestran que la diferencia de energía entre HOMO y LUMO disminuye a medida que el grado de conjugación aumenta; por tanto, el 1,3-butadieno absorbe a una $\lambda_{máx} = 217$ nm, el 1,3,5-hexatrieno absorbe a una $\lambda_{máx} = 258$ nm y el 1,3,5,7-octatetraeno absorbe a una $\lambda_{máx} = 290$ nm. (Recuerde: longitud de onda más grande significa energía más baja.)

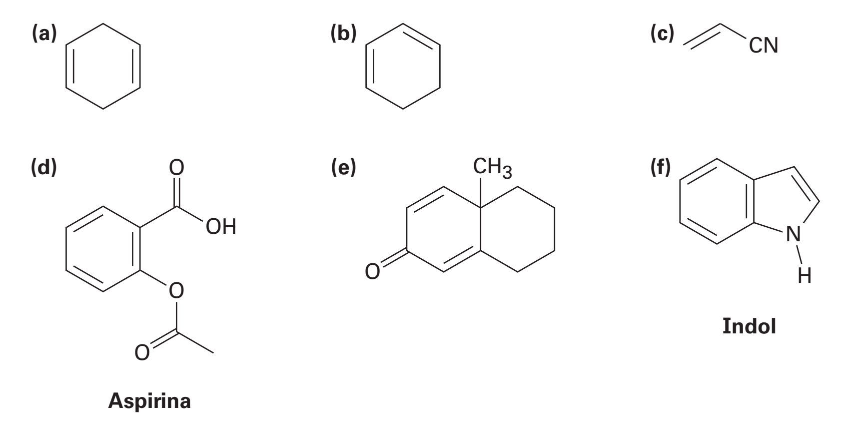
Otros tipos de sistemas conjugados, como las enonas y los anillos aromáticos conjugados, también tienen absorciones UV características que son útiles en la determinación de la estructura. En la tabla 14.2 se dan la absorción UV máxima de algunas moléculas conjugadas representativas.

Tabla 14.2 Absorciones ultravioleta de algunas moléculas conjugadas

Nombre	Estructura	$\lambda_{máx}$(nm)
2-Metil-1,3-butadieno	$H_2C=C(CH_3)-CH=CH_2$	220
1,3-Ciclohexadieno	(anillo de ciclohexadieno)	256
1,3,5-Hexatrieno	$H_2C=CH-CH=CH-CH=CH_2$	258
1,3,5,7-Octatetraeno	$H_2C=CH-CH=CH-CH=CH-CH=CH_2$	290
3-Buten-2-ona	$H_2C=CH-C(=O)-CH_3$	219
Benceno	(anillo de benceno)	203

Problema 14.15

¿Cuáles de los siguientes compuestos esperaría que muestren absorciones ultravioleta en el intervalo de 200 a 400 nm?



14.9 Conjugación, color y la química de la visión

¿Por qué algunos compuestos orgánicos son coloridos mientras que otros no? Por ejemplo, el β-caroteno, el pigmento en las zanahorias, es púrpura anaranjado, mientras que el colesterol no tiene color. La respuesta involucra las estructuras químicas de las moléculas coloridas y la forma en la que percibimos la luz.

La región visible del espectro electromagnético es adyacente a la región ultravioleta, que se extiende aproximadamente de 400 a 800 nm. Los compuestos coloridos tienen sistemas de conjugación tan extendidos que sus absorciones "UV" se extienden a la región visible; por ejemplo, el β-caroteno tiene 11 enlaces dobles en conjugación y su absorción ocurre a una $\lambda_{máx}$ = 455 nm **(figura 14.13)**.

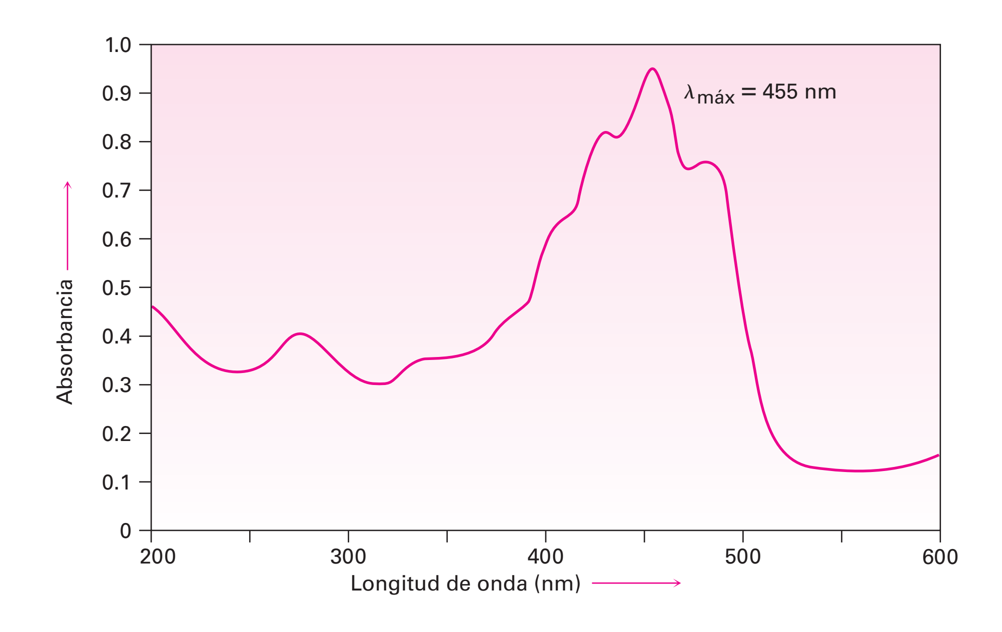


Figura 14.13 El espectro ultravioleta de β-caroteno, una molécula conjugada con 11 enlaces dobles. La absorción ocurre en la región visible.

La luz "blanca" del Sol o de una lámpara consiste de todas las longitudes de onda en la región del visible. Cuando la luz blanca incide sobre el β-caroteno, se absorben las longitudes de onda de 400 a 500 nm (azul) mientras que se transmiten las demás longitudes de onda y pueden alcanzar nuestros ojos; por tanto, vemos la luz blanca sin el azul y percibimos un color amarillo anaranjado para el β-caroteno.

La conjugación no sólo es crucial para los colores que vemos en las moléculas orgánicas, también lo es para las moléculas sensibles a la luz en las que se basa nuestro sistema visual. La sustancia clave para la visión es el β-caroteno que ingerimos en nuestra dieta, el cual se convierte en vitamina A por las enzimas en el hígado, oxidado a un aldehído llamado 11-*trans*-retinal e isomerizado por un cambio en la geometría del enlace doble C11-C12 para producir 11-*cis*-retinal.

β-Caroteno

Vitamina A **11-*cis*-Retinal**

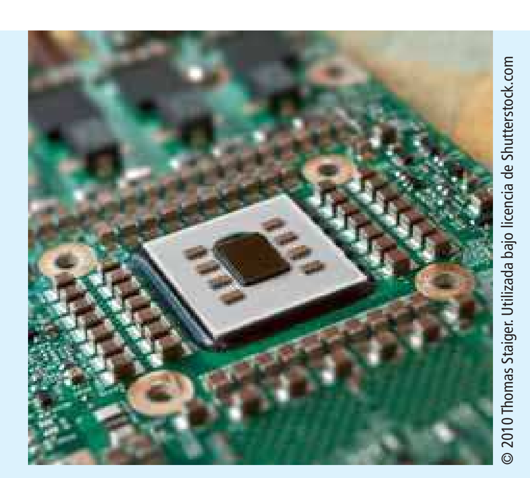
Existen dos tipos principales de células receptoras sensibles a la luz en la retina del ojo humano, células *bastón* y células *cónicas*. Los 3 millones de células bastón son las responsables principales de ver en la luz tenue, mientras que los 100 millones de células cónicas son responsables de ver en la luz brillante y de la percepción de los colores brillantes. En las células bastón del ojo, el 11-*cis*-retinal se convierte en rodopsina, una sustancia sensible a la luz formada de la proteína opsina y del 11-*cis*-retinal. Cuando la luz incide en las células bastón, ocurre la isomerización del enlace doble C11-C12 y se produce *trans*-rodopsina, llamada metarrodopsina II. En ausencia de luz, esta isomerización cis-trans toma 1100 años aproximadamente, pero en presencia de luz; ¡ocurre en 200 *femtosegundos*, o 2×10^{-13} segundos! La isomerización de la rodopsina es acompañada por un cambio en la geometría molecular, la cual a su vez ocasiona un impulso nervioso que se manda a través del nervio óptico al cerebro, donde se percibe como visión.

Rodopsina **Metarrodopsina II**

La metarrodopsina II se reconvierte en rodopsina por una secuencia multipasos que involucra desdoblamiento del 11-*trans*-retinal y la isomerización cis-trans lo convierte en 11-*cis*-retinal.

UNA MIRADA MÁS PROFUNDA

Fotolitografía



La fabricación de circuitos ultradelgados en este chip de computadora depende de las reacciones químicas orgánicas de polímeros especiales.

Hace 50 años, alguien interesado en poseer una computadora habría tenido que pagar aproximadamente 150,000 dólares por 16 megabytes de memoria de acceso aleatorio que hubiera ocupado un volumen del tamaño de un escritorio pequeño. En la actualidad, alguien puede comprar 60 veces más memoria de computadora por 20 dólares y acomodar los chips en la bolsa de su camisa. La diferencia entre entonces y ahora se debe a las mejoras en la *fotolitografía*, el proceso por el cual se hacen los chips de circuitos integrados.

La fotolitografía comienza aplicando una capa de SiO_2 en una lámina de silicio que se recubre luego con una película delgada (0.5-1.0 μm) de un polímero orgánico sensible a la luz llamado *material protector.* Luego se aplica una *máscara* o *cubierta* para cubrir aquellas partes del chip que se convierten en un circuito y se irradia la lámina con luz UV. Las secciones del polímero sin enmascarar experimentan un cambio químico cuando se irradian que las hace más solubles que las secciones sin irradiar enmascaradas. En el lavado del chip irradiado con disolvente, el polímero solubilizado se elimina selectivamente de las áreas irradiadas, exponiendo el SiO_2 de abajo. Este SiO_2 se elimina químicamente por la reacción con ácido fluorhídrico, dejando detrás un patrón de SiO_2 recubierto con polímero. El lavado posterior elimina el polímero restante, dejando una imagen positiva de la máscara en la forma de bordes expuestos de SiO_2 **(figura 14.14)**. Ciclos adicionales de recubrimiento, enmascaramiento y eliminación producen los chips terminados.

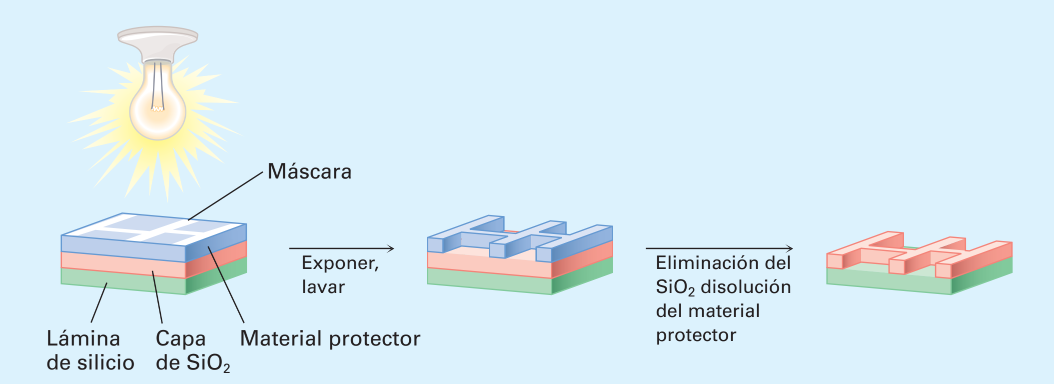


Figura 14.14 Resumen del proceso de fotolitografía para la producción de chips de circuitos integrados.

El protector de polímero utilizado actualmente en la manufactura de chips se basa en el *sistema diazoquinona-novolac* de dos componentes. La resina novolac es un polímero suave con relativamente baja masa molecular hecho de metilfenol y formaldehído, mientras que la diazoquinona es una molécula bicíclica (con dos anillos) que contiene un grupo diazo (=N=N) adyacente a un grupo carbonilo cetónico (C=O). La mezcla diazoquinona-novolac es relativamente insoluble cuando está fresca, pero en exposición con luz ultravioleta y vapor de agua, el componente diazoquinona experimenta una reacción para producir N_2 y un ácido carboxílico, el cual puede lavarse con una base diluida. La tecnología diazoquinona-novolac es capaz de producir

(continúa)

(continuación)

detalles tan pequeños como 0.5 μm (5×10^{-7} m), pero están siendo desarrolladas otras mejoras en la miniaturización.

Diazonaftoquinona

$h\nu$
H_2O

CO_2H

+ N_2

Resina novolac

Resumen

Términos clave

absortividad molar (ϵ), 519
adición 1,2, 505
adición 1,4, 505
conjugado, 500
control termodinámico, 509
control cinético, 509
dienófilo, 511
espectroscopía de ultravioleta (UV), 517
orbital molecular de mayor energía ocupado (HOMO), 518
orbital molecular de menor energía desocupado (LUMO), 518
reacción de cicloadición de Diels-Alder, 510

Los compuestos no saturados que hemos visto anteriormente sólo han tenido un enlace doble, pero muchos compuestos tienen numerosos sitios de insaturación, lo que les da algunas propiedades distintivas. Un gran número de tales compuestos son comunes en la naturaleza, incluidos los pigmentos y hormonas.

Un dieno u otro compuesto **conjugado** es el que contiene enlaces dobles y sencillos alternados. Una característica de los dienos conjugados es que son más estables que sus contrapartes no conjugadas. Esta estabilidad puede explicarse por la descripción de los orbitales moleculares en la que cuatro orbitales atómicos p se combinan para formar cuatro orbitales moleculares π. Sólo se ocupan los dos orbitales de enlace; los dos orbitales de antienlace están desocupados. Una interacción de enlace π en el OM de baja energía introduce cierto carácter parcial de enlace doble entre los carbonos 2 y 3, lo que refuerza al enlace C2-C3 y estabiliza la molécula.

Los dienos conjugados experimentan varias reacciones que no se observan para los dienos no conjugados. Una es la adición 1,4 de electrófilos. Cuando se trata un dieno conjugado con un electrófilo como el HCl, se forman los productos de **adición 1,2** y **1,4.** Ambos se forman a partir del mismo carbocatión alílico intermediario estabilizado por resonancia y se producen en cantidades variables dependiendo de las condiciones de la reacción. Por lo regular el aducto 1,2 se forma más rápido y de dice que es el producto de **control cinético.** Por lo común el aducto 1,4 es más estable y se dice que es el producto de **control termodinámico.**

Otra reacción, única para los dienos conjugados, es la **cicloadición de Diels-Alder.** Los dienos conjugados reaccionan con alquenos pobres en densidad electrónica (**dienófilos**) en un solo paso a través de un estado de transición cíclico para generar un ciclohexeno como producto. La reacción es estereoespecífica, lo que significa que únicamente se forma un solo estereoisómero, y sólo puede ocurrir si el dieno es capaz de adoptar una conformación s-cis.

La espectroscopía de ultravioleta (UV) es un método de determinación de la estructura específicamente aplicable a sistemas de electrones π conjugados. Cuando se irradia una molécula conjugada con luz ultravioleta, ocurre absorción de energía y el electrón π se promueve del **orbital molecular de mayor energía ocupado (HOMO)** al **orbital molecular de menor energía desocupado (LUMO).** Para el 1,3-butadieno, se requiere la radiación de $\lambda_{máx}$ = 217 nm. A mayor grado de conjugación, menor la energía necesaria y mayor la longitud de onda de la radiación requerida.

Resumen de reacciones

1. Reacciones de adición electrofílica (secciones 14.2 y 14.3)

HBr

2. Reacción de cicloadición de Diels-Alder (secciones 14.4 y 14.5)

Tolueno
Calor

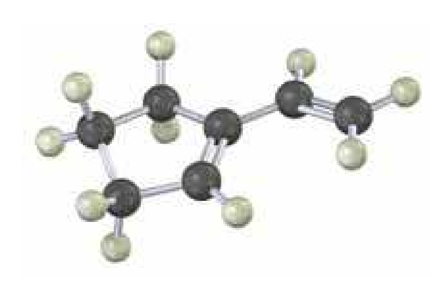
Un dieno **Un dienófilo** **Un ciclohexeno**

| Ejercicios

Visualización de la química

(Los problemas 14.1 a 14.15 aparecen dentro del capítulo.)

14.16 Muestre las estructuras de todos los aductos posibles del siguiente dieno con 1 equivalente de HCl:



OWL Versiones interactivas de estos problemas están disponibles en OWL para Química orgánica.

▲ denota problemas relacionados con las Ideas clave en este capítulo.

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

14.17 Muestre el producto de la reacción de Diels-Alder del siguiente dieno con 3-buten-2-ona, $H_2C{=}CHCOCH_3$. Asegúrese de mostrar la estereoquímica completa del producto de la reacción.

14.18 El siguiente dieno no experimenta reacciones de Diels-Alder. Explique.

14.19 El siguiente modelo es el de un carbocatión alílico intermediario formado por la protonación de un dieno conjugado con HBr. Muestre la estructura del dieno y las estructuras de los productos finales de la reacción.

Problemas adicionales

Dienos conjugados

14.20 Dé los nombres de la IUPAC para los siguientes compuestos:

(a) $CH_3CH{=}C(CH_3)CH{=}CHCH_3$ (grupo CH_3 sobre el C central)

(b) $H_2C{=}CHCH{=}CHCH{=}CHCH_3$

(c) $CH_3CH{=}C{=}CHCH{=}CHCH_3$

(d) $CH_3CH{=}C(CH_2CH_2CH_3)CH{=}CH_2$ (grupo $CH_2CH_2CH_3$ sobre el C central)

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

14.21 Dibuje y nombre los seis isómeros de dieno posibles de la fórmula C_5H_8. ¿Cuáles de los seis son dienos conjugados?

14.22 ¿Qué producto(s) esperaría obtener de la reacción del 1,3-ciclohexadieno con cada uno de los siguientes reactivos?

(a) 1 mol de Br_2 en CH_2Cl_2
(b) O_3 seguido de Zn
(c) 1 mol de HCl en éter
(d) 1 mol de DCl en éter
(e) 3-Buten-2-ona ($H_2C{=}CHCOCH_3$)
(f) OsO_4 en exceso, seguido de $NaHSO_3$

14.23 La adición electrofílica de Br_2 al isopreno (2-metil-1,3-butadieno) produce la siguiente mezcla de productos:

Br_2 Br Br (3%) Br CH₃ Br (21%) Br Br (76%)

De los productos de la adición 1,2, explique por qué el 3,4-dibromo-3-metil-1-buteno (21%) predomina sobre el 3,4-dibromo-2-metil-1-buteno (3%).

14.24 Proponga una estructura para un dieno conjugado que dé el mismo producto de las adiciones 1,2 y 1,4 de HBr.

14.25 Dibuje los productos posibles que resultan de la adición de 1 equivalente de HCl al 1-fenil-1,3-butadieno. ¿Cuál esperaría que predomine y por qué?

1-Fenil-1,3-butadieno

Reacciones de Diels-Alder

14.26 Prediga los productos de las siguientes reacciones de Diels-Alder:

(a) + O O O → ?

(b) + O O → ?

14.27 El 2,3-di-*ter*-butil-1,3-butadieno no experimenta reacciones de Diels-Alder. Explique.

2,3-Di-*ter*-butil-1,3-butadieno

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

14.28 Muestre la estructura, incluyendo la estereoquímica, del producto de la siguiente reacción de Diels-Alder:

$$\text{(1-fenil-1,3-butadieno)} + CH_3O_2C{-}CH{=}CH{-}CO_2CH_3 \longrightarrow ?$$

14.29 ¿Cómo puede explicar el hecho de que el *cis*-1,3-pentadieno es mucho menos reactivo que el *trans*-1,3-pentadieno en la reacción de Diels-Alder?

14.30 ¿Esperaría que un dieno conjugado como el 1,3-butadiino experimente la reacción de Diels-Alder con un dienófilo? Explique.

14.31 La reacción del isopreno (2-metil-1,3-butadieno) con propenoato de etilo da una mezcla de dos aductos de Diels-Alder. Muestre la estructura de cada uno y explique por qué se forma una mezcla.

$$\text{(isopreno)} + CH_2{=}CH{-}CO_2CH_2CH_3 \longrightarrow ?$$

14.32 Clasifique los siguiente dienófilos en orden de su reactividad esperada en la reacción de Diels-Alder.

$$(H)_2C{=}C(H)CH_3 \qquad (H)_2C{=}C(H)CHO \qquad (NC)_2C{=}C(CN)_2 \qquad (H_3C)_2C{=}C(CH_3)_2$$

14.33 El 1,3-ciclopentadieno es muy reactivo en las reacciones de cicloadición de Diels-Alder, pero el 1,3-ciclohexadieno es menos reactivo y el 1,3-cicloheptadieno es casi inerte. Explique. (Los modelos moleculares son útiles.)

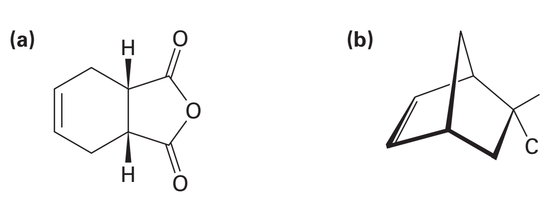
14.34 El 1,3-pentadieno es mucho más reactivo en las reacciones de Diels-Alder que el 2,4-pentadienal. ¿Por qué podría ser esto?

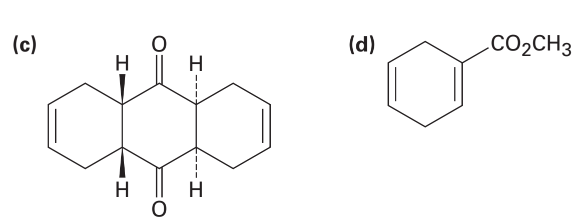
CH_3 | CHO

1,3-Pentadieno | **2,4-Pentadienal**

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

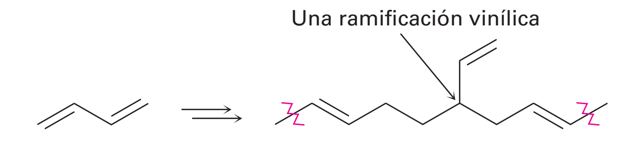
14.35 ¿Cómo puede utilizar las reacciones de Diels-Alder para preparar los siguientes productos? Muestre el dieno y el dienófilo iniciales en cada caso.





Polímeros de dienos

14.36 En algunas ocasiones los polímeros de dieno contienen ramificaciones vinílicas a lo largo de la cadena. ¿Cómo piensa que podrían originarse estas ramificaciones?

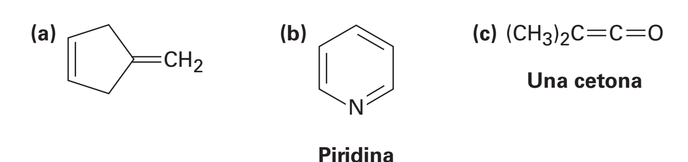


14.37 Las llantas cuyos costados están hechos de caucho natural tienden a cuartearse y a desgastarse rápidamente en zonas alrededor de las ciudades donde se encuentran altos niveles de ozono y de otros contaminantes industriales. Explique.

14.38 ▲ El 1,3-ciclopentadieno se polimeriza lentamente a temperatura ambiente para producir un polímero que no tiene enlaces dobles excepto en los extremos. Con calentamiento, el polímero se rompe para regenerar el 1,3-ciclopentadieno. Proponga una estructura para el producto.

Espectroscopía ultravioleta

14.39 ¿Cuáles de los siguientes compuestos esperaría que tengan una absorción UV $\pi \rightarrow \pi^*$ en el intervalo de 200 a 400 nm?



▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

14.40 ¿Esperaría que el aleno, $H_2C{=}C{=}CH_2$, presente una absorción UV en el intervalo de 200 a 400 nm? Explique.

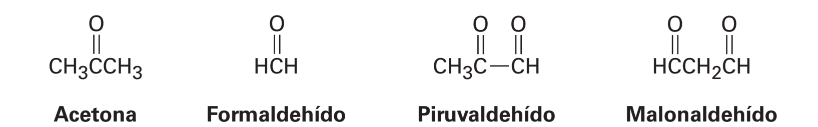
14.41 Se han medido los siguientes máximos de absorción ultravioleta:

1,3-Butadieno	217 nm
2-Metil-1,3-butadieno	220 nm
1,3-Pentadieno	223 nm
2,3-Dimetil-1,3-butadieno	226 nm
2,4-Hexadieno	227 nm
2,4-Dimetil-1,3-pentadieno	232 nm
2,5-Dimetil-2,4-hexadieno	240 nm

¿Qué conclusión puede sacar acerca del efecto de la sustitución alquílica en el máximo de absorción UV? ¿Aproximadamente qué efecto tendrá cada grupo alquilo añadido?

14.42 El 1,3,5-hexatrieno tiene una $\lambda_{máx}$ = 258 nm. Con base en su respuesta al problema 14.41, ¿aproximadamente dónde esperaría que absorba el 2,3-dimetil-1,3,5-hexatrieno?

14.43 El *β*-ocimeno es un hidrocarburo de olor agradable que se encuentra en las hojas de ciertas hierbas. Tiene la fórmula molecular $C_{10}H_{16}$ y un máximo de absorción UV en 232 nm. En la hidrogenación catalizada con paladio se obtiene 2,6-dimetiloctano. La ozonólisis del *β*-ocimeno, seguida por el tratamiento con zinc y ácido acético, produce los siguientes cuatro fragmentos:



(a) ¿Cuántos enlaces dobles tiene el *β*-ocimeno?
(b) ¿El *β*-ocimeno es conjugado o no conjugado?
(c) Proponga una estructura para el *β*-ocimeno.
(d) Escriba las reacciones mostrando los reactivos y los productos.

Problemas generales

14.44 El tratamiento del 3,4-dibromohexano con una base fuerte conduce a la pérdida de 2 equivalentes de HBr y a la formación de un producto con la fórmula C_6H_{10}. Son posibles tres productos. Nombre cada uno de los tres y diga cómo utilizaría la espectroscopía de ^{1}H-RMN y de ^{13}C para identificarlos. ¿Cómo utilizaría la espectroscopía de UV?

14.45 La adición de HCl al 1-metoxiciclohexeno produce 1-cloro-1-metoxiciclohexano como único producto. Utilice estructuras resonantes para explicar por qué no se forma ninguno de los otros regioisómeros.

OCH3 —HCl→ OCH3, Cl

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

14.46 El aldrin, un insecticida clorado ahora prohibido para su uso en Estados Unidos, puede prepararse por la reacción de Diels-Alder del hexacloro-1,3-ciclopentadieno con el norbornadieno. ¿Cuál es la estructura del aldrin?

Norbornadieno

14.47 El norbornadieno (problema 14.46) puede prepararse por la reacción de cloroetileno con 1,3-ciclopentadieno, seguida por el tratamiento del producto con étoxido de sodio. Escriba el esquema general e identifique los dos tipos de reacciones.

14.48 ▲ Hemos visto que la reacción de cicloadición de Diels-Alder es un proceso pericíclico de un paso que ocurre vía un estado de transición cíclico. Proponga un mecanismo para la siguiente reacción:

Calor → + $H_2C{=}CH_2$

14.49 Con base en su respuesta al problema 14.48, proponga un mecanismo para la siguiente reacción:

CO_2CH_3 C≡C CO_2CH_3 Calor → CO_2CH_3 CO_2CH_3 + CO_2

α-Pirona

14.50 El trieno mostrado aquí reacciona con dos equivalentes de anhídrido maleico para generar un producto con la fórmula $C_{17}H_{16}O_6$. Proponga una estructura para el producto.

CH_2 H C CH_2 + 2 O O O → $C_{17}H_{16}O_6$

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

14.51 El mirceno, $C_{10}H_{16}$, se encuentra en el aceite de las hojas de laurel y es un isómero del β-ocimeno (problema 14.43). Tiene una absorción ultravioleta en 226 nm y puede hidrogenarse catalíticamente para producir 2,6-dimetiloctano. En la ozonólisis seguida por el tratamiento con zinc-ácido acético, el mirceno produce formaldehído, acetona y 2-oxopentanodial:

$$\overset{O}{\overset{\|}{H C}}CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$$ **2-Oxopentanodial**

Proponga una estructura para el mirceno y escriba las reacciones mostrando los reactivos y los productos.

14.52 El hidrocarburo **A**, $C_{10}H_{14}$, tiene una absorción UV a una $\lambda_{máx}$ = 236 nm y da un hidrocarburo **B**, $C_{10}H_{18}$ en la hidrogenación catalítica. La ozonólisis de **A** seguida por el tratamiento con zinc-ácido acético produce el siguiente diceto dialdehído:

$$\overset{O}{\overset{\|}{H C}}CH_2CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$$

(a) Proponga las dos estructuras posibles de **A**.
(b) El hidrocarburo **A** reacciona con anhídrido maleico para producir un aducto de Diels-Alder. ¿Cuál de sus estructuras para **A** es correcta?
(c) Escriba las reacciones y muestre la materia prima y sus productos.

14.53 El adiponitrilo, una materia prima utilizada en la fabricación de nylon, puede prepararse del 1,3-butadieno en tres pasos. ¿Cómo realizaría esta síntesis?

$$H_2C{=}CHCH{=}CH_2 \xrightarrow{\text{3 pasos}} N{\equiv}CCH_2CH_2CH_2CH_2C{\equiv}N$$

Adiponitrilo

14.54 El ergosterol, un precursor de la vitamina D, tiene una $\lambda_{máx}$ = 282 nm y una absorción molar ϵ = 11,900. ¿Cuál es la concentración de ergosterol en una disolución cuya absorbancia A = 0.065 con un longitud de la trayectoria de la muestra l = 1.00 cm?

Ergosterol ($C_{28}H_{44}O$)

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

14.55 ▲ El butinodioato de dimetilo experimenta la reacción de Diels-Alder con (2*E*,4*E*)-hexadieno. Muestre la estructura y la estereoquímica del producto.

$$CH_3O\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C\equiv C-\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_3$$ **Butinodioato de dimetilo**

14.56 El butinodioato de dimetilo también experimenta una reacción de Diels-Alder con (2*E*,4*Z*)-hexadieno, pero la estereoquímica del producto es diferente a la del isómero (2*E*,4*E*) (problema 14.55). Explique.

14.57 ¿Cómo realizaría la siguiente síntesis (se requiere más de un paso)? ¿Qué relación estereoquímica entre el grupo $-CO_2CH_3$ unido al anillo del ciclohexano y los grupos $-CHO$ produciría su síntesis?

+ CO_2CH_3 $\xrightarrow{?}$ H CHO, H, CO_2CH_3, H CHO

14.58 El enlace doble de una *enamina* (alqu*eno* + *amina*) es mucho más nucleofílico que el enlace doble típico del alqueno. Suponga que el átomo de nitrógeno en una enamina tiene hibridación sp^2, dibuje una representación del orbital de una enamina y explique por qué el enlace doble es rico en electrones.

Una enamina

14.59 El benceno tiene una absorción ultravioleta a una $\lambda_{máx}$ = 204 nm y la *para*-toluidina la tiene a una $\lambda_{máx}$ = 235 nm. ¿Cómo explicaría esta diferencia?

Benceno
($\lambda_{máx}$ = 204 nm)

H_3C—⟨⟩—NH_2

***p*-Toluidina**
($\lambda_{máx}$ = 235 nm)

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

Una planta de hinojo es una hierba aromática utilizada en la cocina. Un grupo-fenilo es la unidad estructural característica de los compuestos orgánicos "aromáticos".

Benceno y aromaticidad

En los primeros días de la química orgánica, la palabra *aromático* se utilizaba para describir las sustancias fragantes como el benzaldehído (de las cerezas, los duraznos y las almendras), el tolueno (del bálsamo de tolú) y el benceno (del destilado de carbón). Sin embargo, pronto se comprobó que las sustancias agrupadas como aromáticas diferían de la mayor parte de los otros compuestos orgánicos en su comportamiento químico.

O ‖ C H CH$_3$

Benceno **Benzaldehído** **Tolueno**

En la actualidad, la asociación de aromaticidad con fragancia se ha perdido y utilizamos la palabra **aromático** para referirnos a la clase de compuestos que contienen anillos de seis miembros parecidos a los del benceno con tres enlaces dobles. Muchos de los compuestos en la naturaleza son en parte aromáticos, incluyendo esteroides como la estrona y fármacos muy conocidos como la atorvastatina que disminuye el colesterol, comercializado como Lipitor. El benceno mismo causa, en exposición prolongada, el descenso en el conteo de glóbulos blancos de la sangre (leucopenia) y no debe utilizarse como disolvente en el laboratorio.

HO CH$_3$ O H H H

Estrona

O CH(CH$_3$)$_2$ H OH H OH N H N CO$_2$H F

Atorvastatina (Lipitor)

OWL Ingrese a OWL para Química orgánica en **www.cengage.com/owl** para ver tutoriales y simulaciones, desarrollar habilidades para resolver problemas y una completa asignación de tareas en línea por parte de su profesor.

¿Por qué este capítulo? La reactividad de los compuestos aromáticos sustituidos, más que la de cualquier otra clase de sustancias, está íntimamente ligada a su estructura. Como resultado, los compuestos aromáticos proveen un detector extraordinariamente sensible para estudiar la relación entre la estructura y la reactividad. En éste y en el siguiente capítulo examinaremos esa relación y encontraremos que las lecciones aprendidas se aplican a todos los otros compuestos orgánicos, incluidas sustancias particularmente importantes como los ácidos nucleicos que controlan nuestra estructura genética.

15.1 Fuentes y nombres de los compuestos aromáticos

Los hidrocarburos aromáticos sencillos provienen de dos fuentes principales: carbón y petróleo. El carbón es una mezcla enormemente compleja constituida principalmente por arreglos extensos de anillos parecidos a los del benceno unidos entre sí. La ruptura térmica del carbón ocurre cuando se calienta a 1000 °C en ausencia de aire y hierve hasta consumirse una mezcla de productos volátiles llamada *alquitrán de hulla*. La destilación fraccionada del alquitrán de hulla produce benceno, tolueno, xileno (dimetilbenceno), naftaleno y una gran cantidad de diversos compuestos aromáticos **(figura 15.1)**.

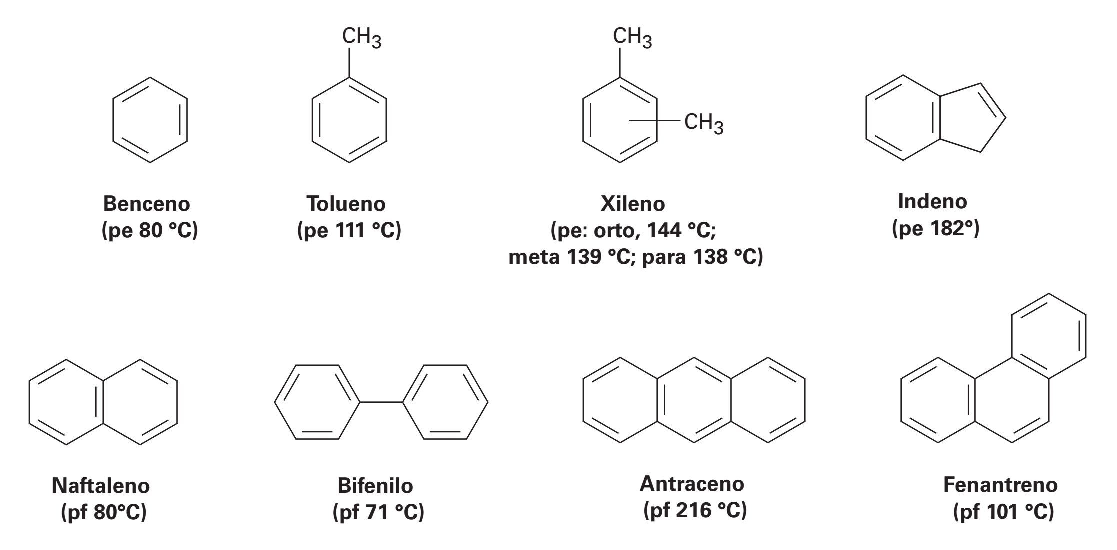


Figura 15.1 Algunos hidrocarburos aromáticos que se encuentran en el alquitrán de hulla.

A diferencia del carbón, el petróleo contiene pocos compuestos aromáticos y consiste en gran medida de alcanos (vea *Una mirada más profunda* del capítulo 3). Sin embargo, durante la refinación del petróleo se forman moléculas aromáticas cuando los alcanos se pasan sobre un catalizador a alrededor de 500 °C a presión alta.

Las sustancias aromáticas, más que cualquier otra clase de compuestos orgánicos, han adquirido un gran número de nombres no sistemáticos. Aunque hay que evitar el uso de tales nombres, las reglas de la IUPAC permiten conservar algunos de los más difundidos (tabla 15.1). Por tanto, el metilbenceno se conoce comúnmente como *tolueno*; al hidroxibenceno como *fenol*; al aminobenceno como *anilina*; y así sucesivamente.

Tabla 15.1 Nombres comunes de algunos compuestos aromáticos

Estructura	Nombre	Estructura	Nombre
$C_6H_5CH_3$	Tolueno (pe 111 °C)	C_6H_5CHO	Benzaldehído (pe 178 °C)
C_6H_5OH	Fenol (pf 43 °C)	$C_6H_5CO_2H$	Ácido benzoico (pf 122 °C)
$C_6H_5NH_2$	Anilina (pe 184 °C)	$C_6H_4(CH_3)_2$	orto-Xileno (pe 144 °C)
$C_6H_5COCH_3$	Acetofenona (pf 21 °C)	$C_6H_5CH{=}CH_2$	Estireno (pf 145 °C)

Los bencenos monosustituidos se nombran sistemáticamente de la misma manera que otros hidrocarburos, con -*benceno* como nombre principal; por tanto, C_6H_5Br es bromobenceno, $C_6H_5NO_2$ es nitrobenceno y $C_6H_5CH_2CH_2CH_3$ es propilbenceno.

Bromobenceno **Nitrobenceno** **Propilbenceno**

Algunas veces se denomina a los bencenos sustituidos por alquilo como **arenos** y se nombran de diferentes maneras dependiendo del tamaño del grupo alquilo. Si el sustituyente alquilo es menor que el anillo (seis carbonos o menos), se nombra al areno como un benceno sustituido por alquilo. Si el sustituyente alquilo es mayor que el anillo (siete o más carbonos), se nombra al compuesto como un alcano sustituido por fenilo. El nombre **fenilo**, algunas veces abreviado como Ph o *Φ* (letra griega fi), se utiliza para la unidad $-C_6H_5$ cuando se considera como un sustituyente al anillo de benceno. La palabra se deriva del griego *pheno* ("llevo la luz"), en conmemoración al descubrimiento del benceno por Michael Faraday en 1825 a partir del residuo aceitoso dejado por el gas de alumbrado utilizado en las lámparas en las calles de Londres. Además, se utiliza el nombre **bencilo** para el grupo $C_6H_5CH_2-$.

Un grupo fenilo **2-Fenilheptano** **Un grupo bencilo**

Se nombra a los bencenos disustituidos utilizando uno de los prefijos **orto-*(o)***, **meta-*(m)***, o **para-*(p)***. Un benceno ortodisustituido tiene sus dos sustituyentes en una relación 1,2 en el anillo, un benceno meta-sustituido tiene sus dos sustituyentes en una relación 1,3 y un benceno paradisustituido tiene sus dos sustituyentes en una relación 1,4.

***orto*-Diclorobenceno**
1,2 disustituido

***meta*-Dimetilbenceno**
(*meta*-xileno)
1,3 disustituido

***para*-Clorobenzaldehído**
1,4 disustituido

El sistema de nomenclatura orto, meta, para también es de utilidad cuando se explican las reacciones; por ejemplo, podríamos describir la reacción del bromo con tolueno diciendo, "la reacción ocurre en la posición para"; en otras palabras, en la posición para respecto al grupo metilo ya presente en el anillo.

Orto → ← Orto
Meta → ← Meta
↑ Para

$\xrightarrow[FeBr_3]{Br_2}$

Tolueno **_p_-Bromotolueno**

Al igual que con los cicloalcanos **(sección 4.1)**, se nombra a los bencenos con más de dos sustituyentes escogiendo un punto de unión como carbono 1 y numerando los sustituyentes en el anillo de tal manera que el *segundo* sustituyente tenga un número lo más bajo posible. Si sigue existiendo ambigüedad, numere de tal manera que el tercero o cuarto sustituyente tenga un número lo más bajo posible hasta que se encuentre un punto de diferencia. Los sustituyentes se enlistan alfabéticamente cuando se escribe el nombre.

4-Bromo-1,2-dimetilbenceno **2,5-Dimetilfenol** **2,4,6-Trinitrotolueno (TNT)**

Nótese que el segundo y el tercer ejemplos muestran que se utilizan como nombres principales al *-fenol* y al *-tolueno* en lugar del *-benceno*. Cualquiera de los compuestos aromáticos monosustituidos mostrado en la tabla 15.1 pueden servir como nombre principal, con el sustituyente principal (−OH en el fenol o $-CH_3$ en el tolueno) unido al C1 en el anillo.

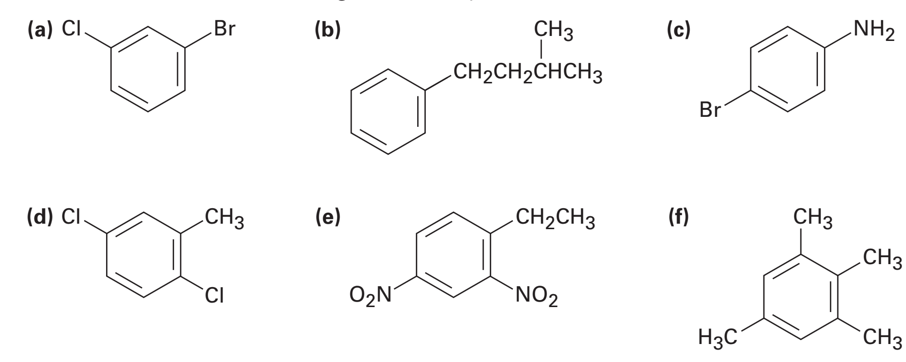
Problema 15.1

Diga si los siguientes compuestos son orto-, meta- o para-disustituidos:

(a) Cl, CH_3 (b) NO_2, Br (c) SO_3H, OH

Problema 15.2

Dé los nombres IUPAC de los siguientes compuestos:



Problema 15.3

Dibuje las estructuras que correspondan a los siguientes nombres IUPAC:

(a) *p*-Bromoclorobenceno **(b)** *p*-Bromotolueno

(c) *m*-Cloroanilina **(d)** 1-Cloro-3,5-dimetilbenceno

15.2 Estructura y estabilidad del benceno

El benceno (C_6H_6) que tiene seis átomos de hidrógeno menos que el correspondiente cicloalcano con seis átomos de carbono (C_6H_{12}) y es claramente insaturado, por lo general se representa como un anillo de seis miembros con alternancia de enlaces dobles y sencillos. Sin embargo, se ha sabido desde mediados de 1800 que el benceno es mucho menos reactivo que los alquenos típicos y no experimenta las reacciones de adición típicas de los alquenos. Por ejemplo, el ciclohexeno reacciona rápidamente con Br_2 y da el producto de adición 1,2-dibromociclohexano, pero el benceno reacciona lentamente con Br_2 y da el producto de *sustitución* C_6H_5Br.

Benceno + Br_2 —(Catalizador por Fe)→ Bromobenceno (producto de sustitución) + HBr

[(Producto de adición) ***no*** **se forma**]

Benceno **Bromobenceno (producto de sustitución)** **(Producto de adición) *no* se forma**

Podemos obtener una idea cuantitativa de la estabilidad del benceno midiendo los calores de hidrogenación **(sección 7.6)**. El ciclohexeno, un alqueno aislado, tiene un $\Delta H°_{hidrog}$ = 118 kJ/mol (−28.2 kcal/mol) y el 1,3-ciclohexadieno, un dieno conjugado, tiene un $\Delta H°_{hidrog}$ = −230 kJ/mol (−55.0 kcal/mol). Como se notó en la **sección 14.1**, este valor para el 1,3-ciclohexadieno es un poco menos del doble que el del cicohexeno debido a que los dienos conjugados son más estables que los dienos aislados.

Llevando el proceso a una etapa posterior, podríamos esperar que el $\Delta H°_{hidrog}$ para el "ciclohexatrieno" (benceno) sea un poco menos de −356 kJ/mol, o tres veces el valor

del ciclohexeno. Sin embargo, el valor real es de −206 kJ/mol, más o menos 150 kJ/mol (36 kcal/mol) menos de lo esperado. Dado que se liberan 150 kJ/mol menos calor de lo esperado durante la hidrogenación del benceno, el benceno debe tener 150 kJ/mol menos energía para empezar. En otras palabras, el benceno es más estable de lo esperado por 150 kJ/mol **(figura 15.2)**.

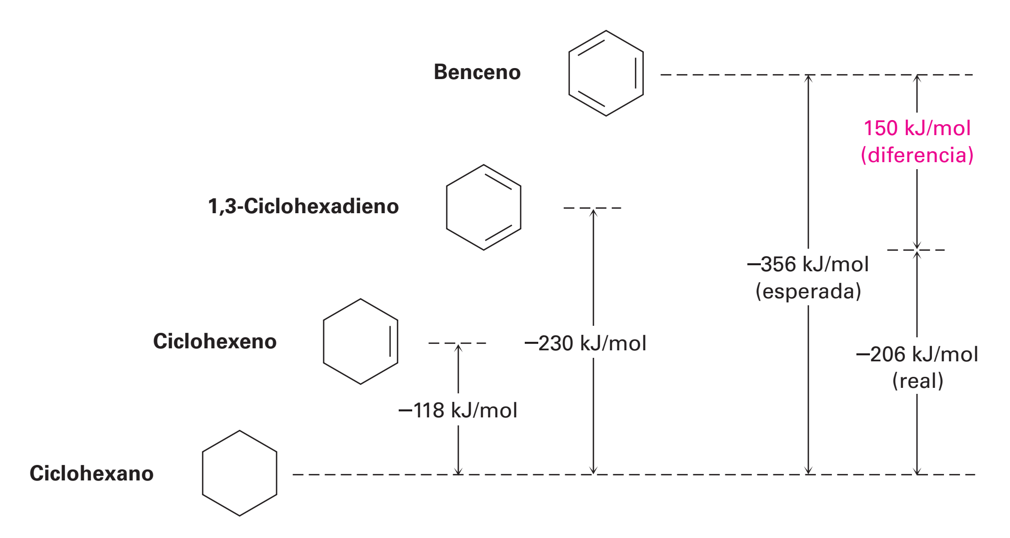
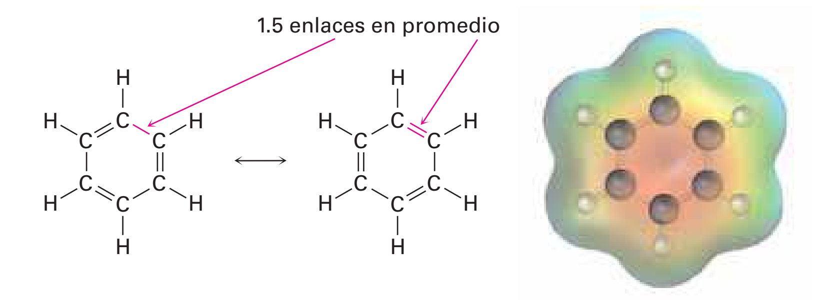


Figura 15.2 Una comparación de los calores de hidrogenación para el ciclohexeno, el 1,3-ciclohexadieno y el benceno. El benceno es 150 kJ/mol (36 kcal/mol) más estable de lo que podría esperarse para el “ciclohexatrieno”.

Otra evidencia de la naturaleza inusual del benceno es que todos sus enlaces carbono-carbono tienen la misma longitud −139 pm− intermedia entre los enlaces sencillos típicos (154 pm) y los enlaces dobles (134 pm). Además, un mapa de potencial electrostático muestra que la densidad electrónica es idéntica en todos los seis enlaces carbono-carbono, por tanto, el benceno es una molécula plana con la forma de un hexágono regular. Todos los ángulos de enlace C−C−C son de 120°, los seis átomos de carbono tienen hibridación sp^2 y cada carbono tiene un orbital *p* perpendicular al plano del anillo con seis miembros.



Debido a que en el benceno los seis átomos de carbono son equivalentes y también lo son los seis orbitales *p*, es imposible definir tres enlaces π localizados en los que un orbital *p* se traslape sólo con un orbital *p* vecino. En lugar de eso, cada orbital *p* se traslapa igualmente bien con ambos orbitales *p* vecinos, llevando a una imagen del benceno en la que los seis electrones π son libres de moverse alrededor del anillo **(figura 15.3b)**. En términos de resonancia **(secciones 2.4 y 2.5)**, el benceno es un híbrido de dos formas equivalentes. Ninguna forma por sí misma es correcta; la verdadera estructura del benceno está en algún lugar entre las dos formas resonantes pero es imposible dibujarla con nuestras convenciones usuales. Debido a esta resonancia el benceno es más estable y menos reactivo que un alqueno típico.

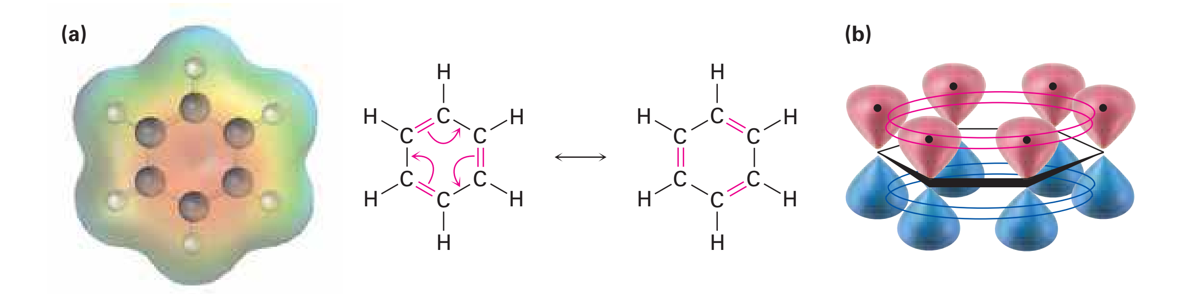
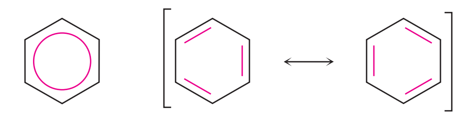


Figura 15.3 **(a)** Un mapa de potencial electrostático del benceno y **(b)** una imagen orbital. Cada uno de los seis átomos de carbono tiene un orbital *p* que puede superponerse igual de bien con los orbitales *p* vecinos a ambos lados. Como resultado, todos los enlaces C—C son equivalentes y el benceno se representa como un híbrido de dos formas de resonancia.

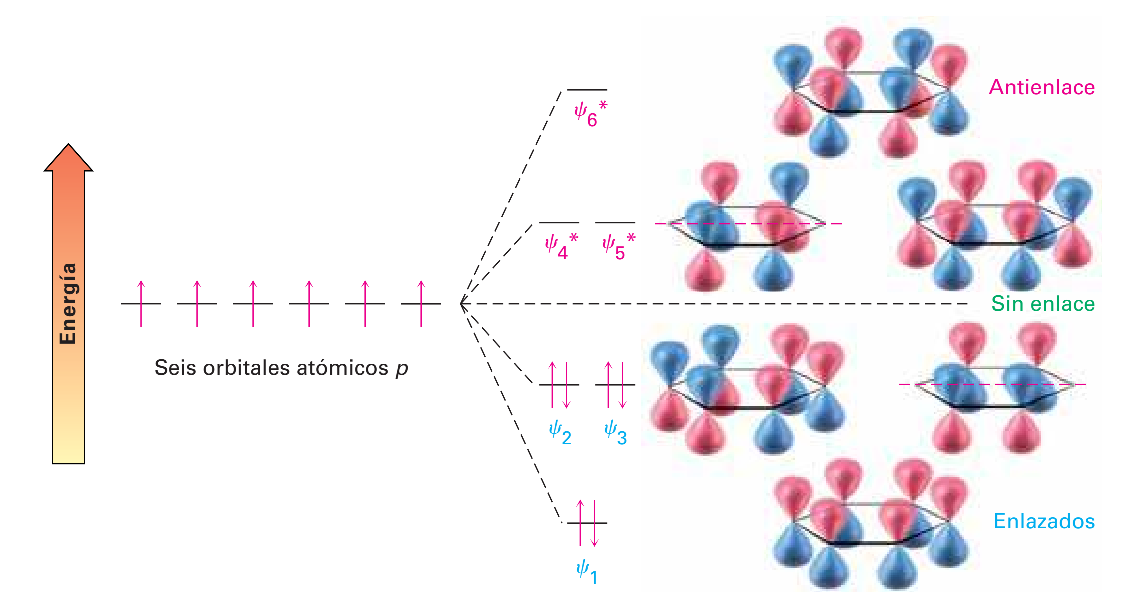
A veces los químicos representan las dos formas resonantes del benceno utilizando un círculo para indicar la equivalencia de los enlaces carbono-carbono; sin embargo, este tipo de representaciones debe utilizarse con cuidado debido a que no indica el número de electrones π en el anillo. (¿Cuántos electrones representa un círculo?) En este texto, el benceno y otros compuestos aromáticos se representarán por una estructura sencilla de enlace-línea. De esta manera, seremos capaces de seguir contando los electrones π pero debemos estar conscientes de las limitaciones de estas representaciones.



Representaciones alternativas del benceno. La representación de "círculo" debe utilizarse con cuidado ya que no indica el número de electrones π en el anillo.

Habiendo visto una descripción de resonancia del benceno, ahora veamos la descripción alternativa del orbital molecular. Podemos construir orbitales moleculares π para el benceno de la misma forma en que lo hicimos para el 1,3-butadieno en la **sección 14.1**. Como se muestra en la **figura 15.4**, si se combinan en una manera cíclica los seis orbitales atómicos *p* resultan seis orbitales moleculares del benceno. Los tres orbitales de energía baja, denotados por ψ_1, ψ_2 y ψ_3, son combinaciones de enlace y los tres orbitales de energía alta son de antienlace.

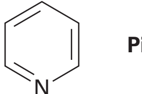
Figura 15.4 Los seis orbitales moleculares π del benceno. Los orbitales de enlace ψ_2 y ψ_3 tienen la misma energía y se dice que están degenerados, al igual que los orbitales de antienlace ψ_4^* y ψ_5^*. Los orbitales ψ_3 y ψ_4^* no tienen densidad electrónica π en dos carbonos debido a un nodo que pasa entre estos átomos.



Nótese que los dos orbitales de enlace ψ_2 y ψ_3 tienen la misma energía, al igual que los dos orbitales de antienlace ψ_4^* y ψ_5^*. Se dice que tales orbitales con la misma energía están *degenerados*. También nótese que los dos orbitales ψ_1 y ψ_4^* tienen nodos que pasan a través de los átomos de carbono en el anillo, por lo que no dejan densidad electrónica π en esos carbonos. Los seis electrones *p* del benceno ocupan los tres orbitales moleculares de enlace y se deslocalizan sobre todo el sistema conjugado, conduciendo a la estabilización observada del benceno de 150 kJ/mol.

Problema 15.4

La piridina es una molécula hexagonal plana con ángulos de enlace de 120 °C. Experimenta sustitución en lugar de adición y por lo regular se comporta como el benceno. Dibuje una imagen de los orbitales π de la piridina para explicar sus propiedades, compruebe su respuesta viendo la **sección 15.5**.



Piridina

15.3 Aromaticidad y la regla 4n + 2 de Hückel

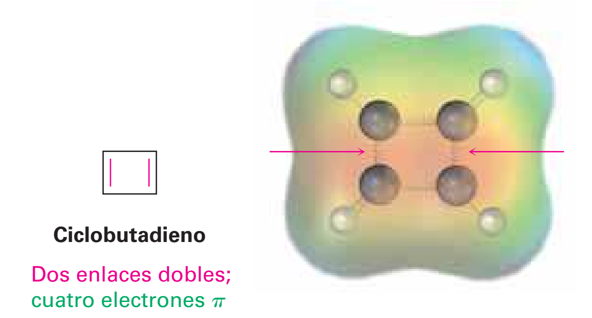
Enlistemos lo que hemos dicho hasta ahora acerca del benceno y, por extensión, acerca de otras moléculas aromáticas parecidas al benceno.

- El benceno es cíclico y conjugado.
- El benceno es inusualmente estable, teniendo un calor de hidrogenación de 150 kJ/mol menos negativo de lo que podría esperarse para un trieno cíclico conjugado.
- El benceno es plano y tiene la forma de un hexágono regular. Todos los ángulos de enlace son de 120°, todos los átomos de carbono tienen hibridación sp^2 y todas las longitudes del enlace carbono-carbono son de 139 pm.
- El benceno experimenta reacciones de sustitución que retienen la conjugación cíclica en lugar de reacciones de adición electrofílica que destruirían la conjugación.
- El benceno es un híbrido de resonancia cuya estructura es intermedia entre dos estructuras de enlace-línea.

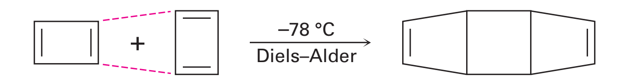
La lista pareciera proveer una buena descripción del benceno y de otras moléculas aromáticas, pero no es suficiente. Se necesita algo más, llamada **regla 4*n* + 2 de Hückel**, para completar una descripción de la aromaticidad. De acuerdo con la teoría ideadas por el físico alemán Erich Hückel en 1931, una molécula es aromática sólo si tiene un sistema de conjugación monocíclico plano y si contiene un total de 4n + 2 *electrones* π, donde n es un entero (n = 0, 1, 2, 3,…). En otras palabras, sólo pueden ser aromáticas las moléculas con 2, 6, 10, 14, 18,… electrones π. Las moléculas con 4n electrones π (4, 8, 12, 16,…) no pueden ser aromáticas, aun cuando pueden ser cíclicas, planas y aparentemente conjugadas. De hecho, se dice que las moléculas conjugadas planas con 4n electrones π son **antiaromáticas**, debido a que la deslocalización de sus electrones π llevan a su desestabilización.

Observemos varios ejemplos para ver cómo funciona la regla $4n + 2$ de Hückel.

- El **ciclobutadieno** tiene cuatro electrones π y es antiaromático. Los electrones π se localizan en los dos enlaces dobles en lugar de deslocalizarse alrededor del anillo, como lo indica un mapa de potencial electrostático.

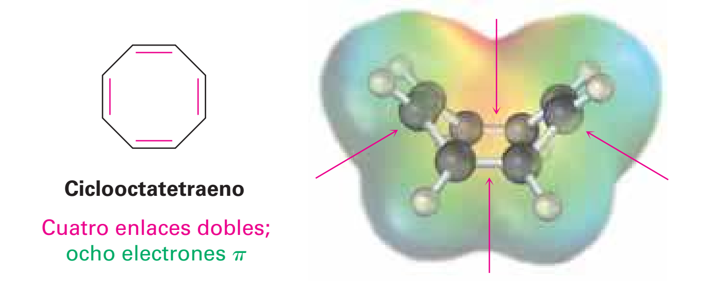


El ciclobutadieno es altamente reactivo y no muestra ninguna de las propiedades asociadas con la aromaticidad. De hecho, no fue preparado hasta 1965, cuando Rowland Pettit de la Universidad de Texas fue capaz de prepararlo a temperatura baja. Sin embargo, aún a −78 °C el ciclobutadieno es tan reactivo que se dimeriza por la reacción de Diels-Alder. Una molécula se comporta como un dieno y la otra como un dienófilo



- El **benceno** tiene seis electrones π ($4n + 2 = 6$ cuando $n = 1$) y es aromático.

- El **ciclooctatetraeno** tiene ocho electrones π y no es aromático. Los electrones π se localizan en los cuatro enlaces dobles en lugar de deslocalizarse alrededor del anillo y la molécula tiene forma de tubo en vez de plana.



Los químicos a principios de 1900 creían que el único requerimiento para la aromaticidad era la presencia de un sistema conjugado cíclico. Por tanto, se esperaba que el cilooctatetraeno, como un análogo cercano del benceno, también demostraría ser inusualmente estable. Sin embargo, de hecho se comprobó lo contrario. Cuando el ciclooctatetraeno fue preparado por primera vez en 1911 por el químico alemán Richard Willstätter, se encontró que no era particularmente estable pero se parecía en su reactividad a un polieno de cadena abierta.

De hecho, el ciclooctatetraeno ni siquiera es conjugado debido a que los orbitales *p* vecinos no tienen la alineación paralela necesaria para traslaparse. Los electrones π se localizan en cuatro enlaces discretos C=C en lugar de deslocalizarse alrededor del anillo. Los estudios de rayos X muestran que los enlaces sencillos C−C son de 147 pm de longitud y que los enlaces dobles son de 134 pm de longitud. Además, el espectro de ^{1}H-RMN muestra una sola línea de resonancia bien definida de 5.7 δ, un valor característico de un alqueno en vez del de una molécula aromática.

Qué tienen de especial los $4n + 2$ electrones π? ¿Por qué los electrones π 2, 6, 10, 14. . . conducen a la estabilidad aromática, mientras que otros números de electrones no? La respuesta viene de la teoría del orbital molecular. Cuando se calculan los niveles de energía molecular de los orbitales de moléculas conjugadas cíclicas, resulta que siempre hay tendido un solo OM yacente más bajo, encima del cual los OM vienen en pares degenerados. Por lo tanto, cuando los electrones llenan los diferentes orbitales moleculares, se necesitan dos electrones, o un par, para completar el orbital yacente más bajo y cuatro electrones, o dos pares, para llenar cada uno de los *n* siguientes niveles de energía, un total de $4n + 2$. Cualquier otro número dejaría a un nivel de energía parcialmente lleno.

IDEAS *clave*

Pruebe sus conocimientos de las Ideas clave, respondiendo a los ejercicios al final del capítulo marcados con ▲.

Los seis orbitales moleculares π del benceno se mostraron anteriormente en la figura 15.4, y sus energías relativas se muestran de nuevo en la **figura 15.5**. El OM de energía más baja, ψ_1, se produce por separado y contiene dos electrones. Los siguientes dos orbitales de energía más baja, ψ_2 y ψ_3, son degenerados y por lo tanto, toma cuatro electrones para llenarlos. El resultado es una molécula aromática estable de seis electrones π con orbitales llenos.

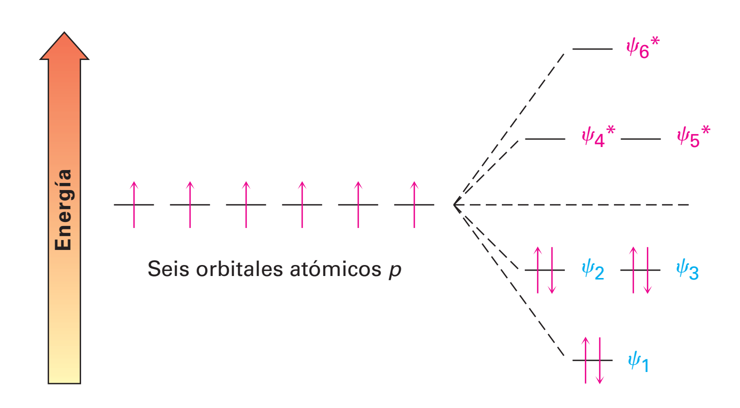
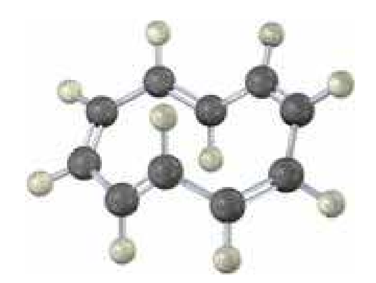


Figura 15.5 Niveles de energía de los seis orbitales moleculares π del benceno. Hay sólo un orbital, el de energía más baja, por encima del cual los orbitales vienen en pares degenerados.

Problema 15.5

Para que una molécula sea aromática debe tener $4n + 2$ electrones π y debe tener una conjugación cíclica. El 1,3,5,7,9-ciclodecapentaeno cumple uno de estos criterios pero no el otro y ha resistido todos los intentos de síntesis. Explique.



15.4 Iones aromáticos

De acuerdo con los criterios de Hückel para la aromaticidad, una molécula debe ser cíclica, conjugada (esto es, ser casi plana y tener un orbital *p* en cada carbono) y tener $4n + 2$ electrones π. Nada en esta definición dice que el número de electrones π en esos orbitales debe ser el mismo que el de átomos en el anillo o que la sustancia debe ser neutra. De hecho, los numeros pueden ser diferentes y la sustancia puede ser un ion. Así, tanto el anión ciclopentadienilo como el catión cicloheptatrienilo son aromáticos a pesar de que ambos son iones y no contienen un anillo de seis miembros.

Anión ciclopentadienilo **Catión cicloheptatrienilo**

Seis electrones π; iones aromáticos

Para ver por qué el anión ciclopentadienilo y el catión cicloheptatrienilo son aromáticos, imagine partir de los hidrocarburos neutros relacionados, el 1,3-ciclopentadieno y el 1,3,5-cicloheptatrieno, y la eliminación de un hidrógeno del carbono saturado CH_2 en cada uno. Si el carbono se rehibridiza de sp^3 a sp^2, los productos resultantes serían completamente conjugados, con un orbital *p* en cada carbono. Hay tres formas en las que podría ser eliminado el hidrógeno.

- Podemos eliminar el hidrógeno con *ambos* electrones ($H:^-$) del enlace C−H, dejando un carbocatión como producto.
- Podemos eliminar el hidrógeno y *un* electrón (H·) del enlace C−H, dejando un radical carbono como producto.
- Podemos eliminar el hidrógeno *sin* electrones (H^+) del enlace C−H, dejando un carbanión como producto.

Todos los productos potenciales formados por la eliminación de un hidrógeno del 1,3-ciclopentadieno y del 1,3,5-cicloheptatrieno se pueden dibujar con numerosas estructuras de resonancia, pero la regla de Hückel predice que sólo el anión ciclopentadienilo de seis electrones π y el catión cicloheptatrienilo deben ser aromáticos. Los otros productos son previstos por la regla $4n + 2$ como inestables y antiaromáticos **(figura 15.6)**.

En la práctica, tanto los cuatro electrones π del catión ciclopentadienilo y los cinco electrones π del radical ciclopentadienilo son altamente reactivos y difíciles de preparar. Tampoco muestra ningún signo de la estabilidad esperada para un sistema aromático. El anión ciclopentadienilo de seis electrones π, por el contrario, es fácil de preparar y muy estable **(figura 15.7a)**. De hecho, el anión es tan estable y de fácil formación que el 1,3-ciclopentadieno es uno de los hidrocarburos ácidos más conocidos, con $pK_a = 16$, ¡un valor comparable al del agua!

De la misma manera, los siete electrones π del radical cicloheptatrienilo y el anión de ocho electrones π son reactivos y difíciles de preparar, mientras que el catión cicloheptatrienilo de seis electrones π es extraordinariamente estable **(figura 15.7b)**. De hecho, el catión cicloheptatrienilo fue preparado por primera vez hace más de un siglo por la reacción del 1,3,5-cicloheptatrieno con Br_2, aunque su estructura no fue reconocida en el momento.

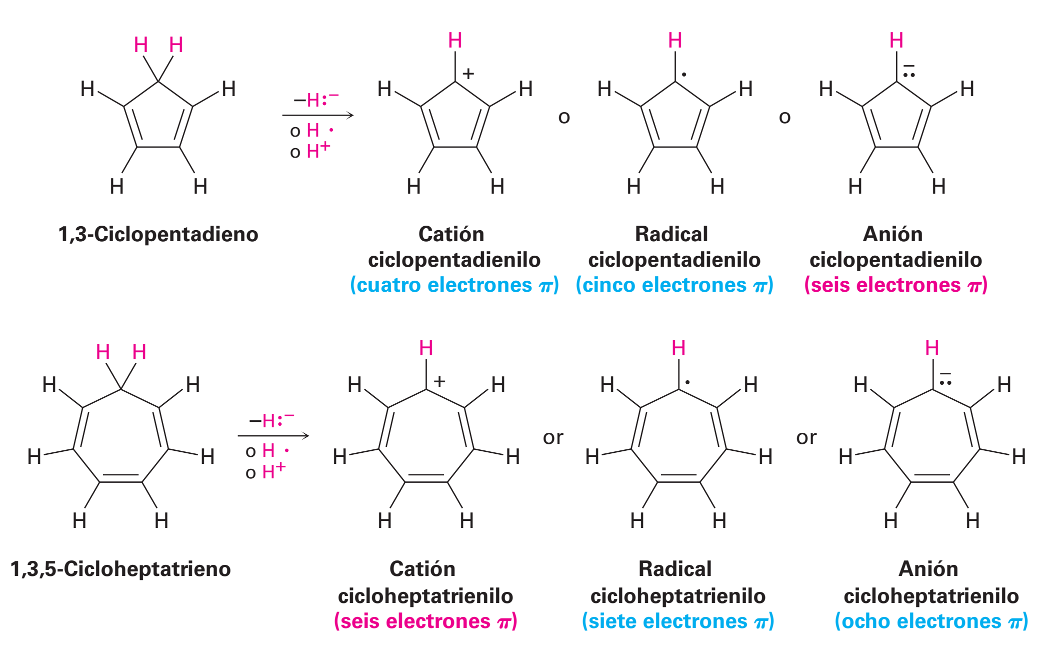


Figura 15.6 El anión aromático de seis electrones π ciclopentadienilo puede ser formado por la eliminación de un ion hidrógeno (H^+) en el grupo CH_2 del 1,3-ciclopentadieno. Del mismo modo, el catión aromático de seis electrones π cicloheptatrienilo puede ser generado por la eliminación de un ion hidruro ($H:^-$) del grupo CH_2 del 1,3,5-cicloheptatrieno.

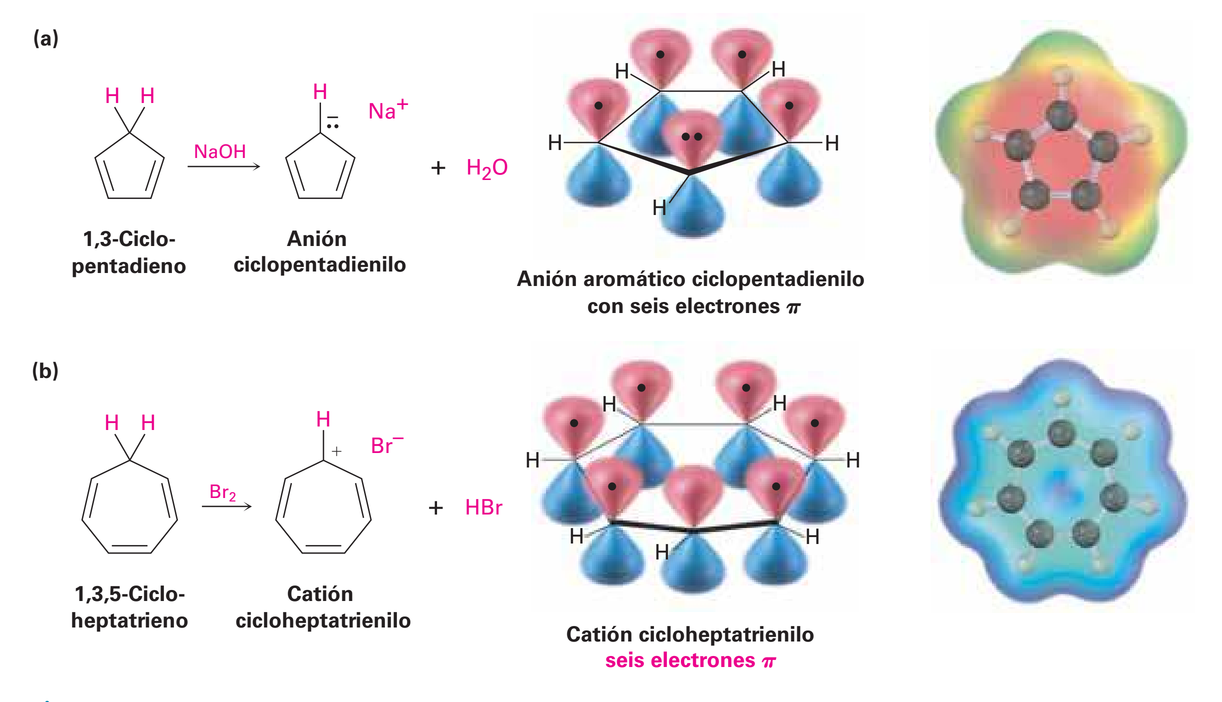


Figura 15.7 **(a)** El anión aromático ciclopentadienilo, que muestra la conjugación cíclica y seis electrones π en cinco orbitales *p*, y **(b)** el catión aromático cicloheptatrienilo, que muestra la conjugación cíclica y seis electrones π en siete orbitales *p*. Los mapas de potencial electrostático indican que ambos iones son simétricos, con la carga distribuida en partes iguales entre todos los átomos en cada anillo.

Problema 15.6

Dibuje las cinco estructuras resonantes del anión ciclopentadienilo. ¿Son equivalentes todos los enlaces carbono-carbono? ¿Cuántas líneas de absorción esperaría ver en los espectros de ^{1}H-RMN y de ^{13}C-RMN del anión?

Problema 15.7

El ciclooctatetraeno reacciona fácilmente con el metal potasio para formar el diadión ciclooctatetraeno estable, $C_8H_8{}^{2-}$. ¿Por qué supone que esta reacción ocurre tan fácilmente? ¿Qué geometría espera para el dianión ciclooctatetraeno?

$\xrightarrow{2\ K}$ $2\ K^{+}$ $[\ \ ]^{2-}$

Problema 15.8

Los niveles de energía relativos de los cinco orbitales moleculares π del sistema de ciclopentadienilo son similares a los del benceno. Es decir, hay un solo OM de menor energía, sobre el que los orbitales vienen en pares degenerados. Dibuje un diagrama como el de la figura 15.5 y diga cuáles de los cinco orbitales están ocupados en el catión, el radical y el anión.

15.5 Heterociclos aromáticos: piridina y pirrol

Vuelva a ver la definición de aromaticidad en la **sección 15.3**: …una molécula conjugada cíclica contiene $4n + 2$ electrones π. Nada en esta definición dice que los átomos en el anillo deben ser de *carbono*. De hecho, los compuestos *heterocíclicos* también pueden ser aromáticos. Un **heterociclo** es un compuesto cíclico que contiene átomos de dos o más elementos en su anillo, por lo regular carbono junto con nitrógeno, oxígeno o azufre; por ejemplo, la piridina y la pirimidina son heterociclos de seis miembros con nitrógeno en sus anillos **(figura 15.8)**.

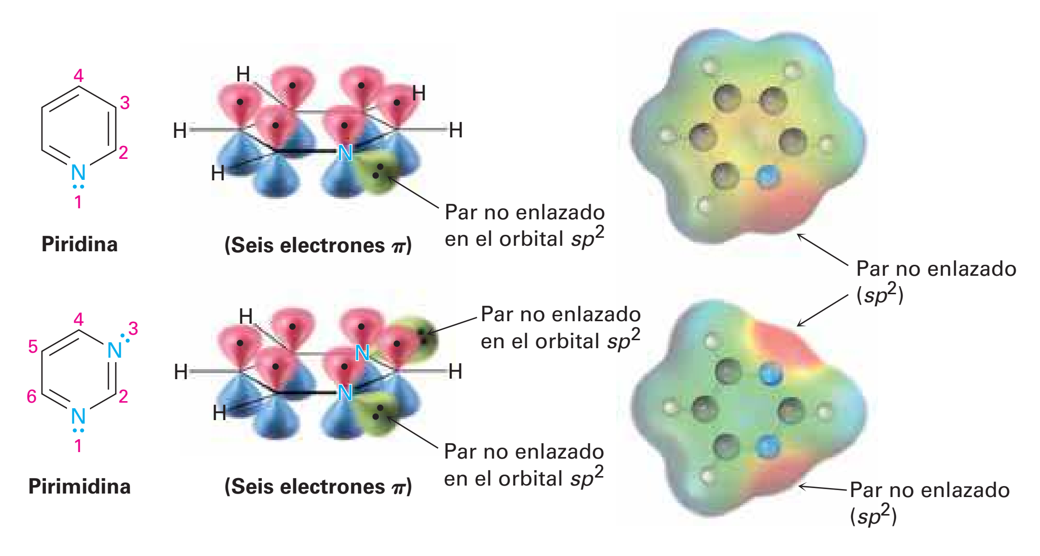


Figura 15.8 La piridina y la pirimidina son heterociclos aromáticos que contienen nitrógeno con arreglos electrónicos π muy parecidos a los del benceno. Ambos tienen un par de electrones no enlazados en el nitrógeno en un orbital sp^2 en el plano del anillo.

La piridina es muy parecida al benceno en su estructura electrónica π. Cada uno de los cinco carbonos con hibridación sp^2 tiene un orbital *p* perpendicular al plano del anillo, y cada orbital *p* contiene un electrón π. El átomo de nitrógeno también tiene hibridación sp^2 y tiene un electrón en un orbital *p* trayendo el total a seis electrones π. El par de electrones no enlazado del nitrógeno (rojo en el mapa de potencial electrostático) está en un orbital sp^2 en el plano del anillo y no es parte del sistema aromático π. La pirimidina, que se muestra también en la figura 15.8, es un análogo del benceno que tiene dos átomos de nitrógeno en un anillo insaturado con seis miembros. Ambos nitrógenos tienen hibridación sp^2 y cada uno contribuye con un electrón al sistema aromático π.

El pirrol y el imidazol son heterociclos de *cinco* miembros, aunque tienen *seis* electrones π y son aromáticos. En el pirrol, cada uno de los cuatro carbonos con hibridación sp^2 contribuyen con un electrón π, y el nitrógeno con hibridación sp^2 contribuye con los dos de su par no enlazado, el cual ocupa un orbital *p* **(figura 15.9)**. El imidazol, que se muestra también en la figura 15.9, es un análogo del pirrol que tiene dos átomos de nitrógeno en un anillo insaturado con cinco miembros. Ambos nitrógenos tienen hibridación sp^2, pero uno está en un enlace doble y sólo contribuye un electrón al sistema aromático π, mientras que el otro no está en un enlace doble y contribuye dos de su par no enlazado.

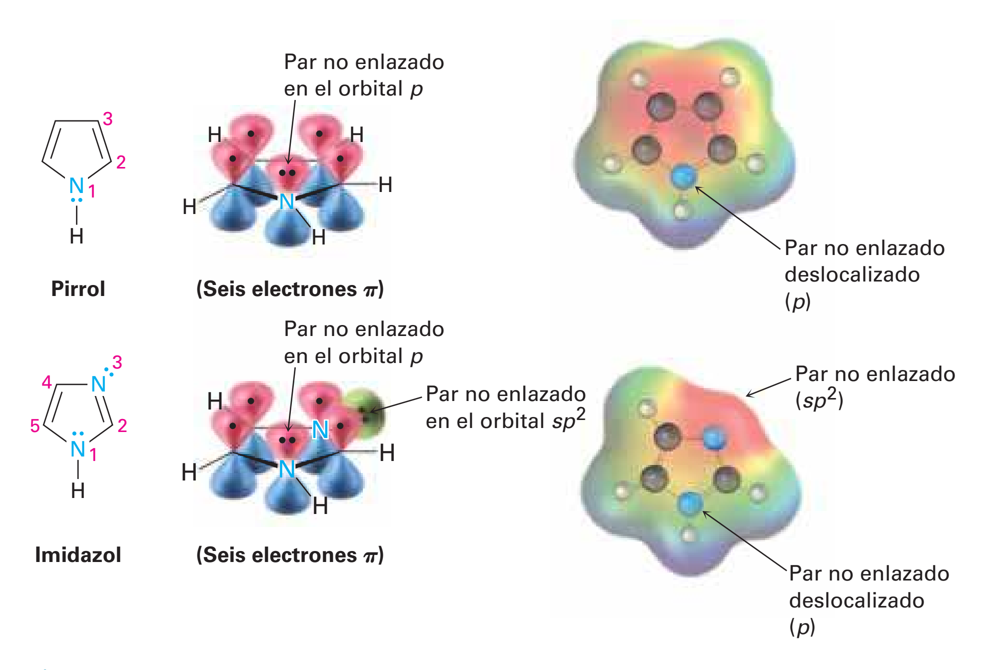


Figura 15.9 El pirrol y el imidazol son heterociclos con cinco miembros que contienen nitrógeno, pero tienen seis arreglos electrónicos π muy parecidos al del anión ciclopentadienilo. Ambos tienen un par de electrones no enlazado en el nitrógeno en un orbital *p* perpendicular al anillo.

Nótese que los átomos de nitrógeno tienen papeles diferentes dependiendo de la estructura de la molécula. El átomo de nitrógeno en la piridina y en la pirimidina están en enlaces dobles y sólo contribuyen con un electrón π al sexteto aromático, al igual que lo hace el átomo de carbono en el benceno. Sin embargo, el átomo de nitrógeno en el pirrol no está en un enlace doble y contribuye con *dos* electrones π (su par no enlazado) al sexteto aromático. En el imidazol, están presentes en la misma molécula ambos tipos de nitrógeno: un nitrógeno en el enlace doble "parecido a la piridina" que contribuye con un electrón π y un nitrógeno "parecido al del pirrol" que contribuye con dos.

Los anillos de la pirimidina y del imidazol son particularmente importantes en la química biológica; por ejemplo, la pirimidina es el sistema de anillo principal en la citosina, timina y uracilo, tres de las cinco bases amina heterocíclicas encontradas en los ácidos nucleicos. Un anillo aromático del imidazol está presente en la histidina, uno de los veinte aminoácidos que se encuentran en las proteínas.

Citosina (en el ADN y en el ARN) — **Timina (en el ADN)** — **Uracilo (en el ARN)** — **Histidina (un aminoácido)**

Ejemplo resuelto 15.1 Explicación de la aromaticidad de un heterociclo

El tiofeno, un heterociclo que contiene azufre, experimenta las reacciones de sustitución aromática típicas en lugar de las reacciones de adición. ¿Por qué el tiofeno es aromático?

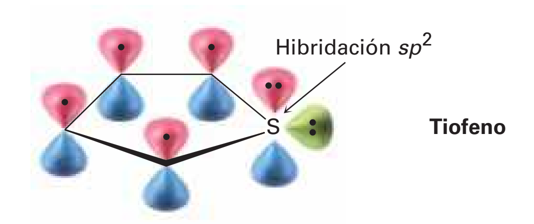
Tiofeno

Estrategia

Recuerde los requerimientos para la aromaticidad: una molécula conjugada cíclica y plana con $4n + 2$ electrones π y véase cómo se aplican estos requerimientos al tiofeno.

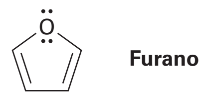
Solución

El tiofeno es el análogo azufrado del pirrol; el átomo de azufre tiene hibridación sp^2 y un par de electrones no enlazado en un orbital p perpendicular al plano del anillo. El azufre también tiene un segundo par de electrones no enlazado en el plano del anillo.



Problema 15.9

Dibuje una representación gráfica orbital del furano para mostrar cómo es que la molécula es aromática.



Problema 15.10

La tiamina, o vitamina B_1, contiene un heterociclo de cinco miembros cargado positivamente que contiene nitrógeno y azufre llamado anillo de *tiazolio*. Explique por qué es aromático el anillo de tiazolio.

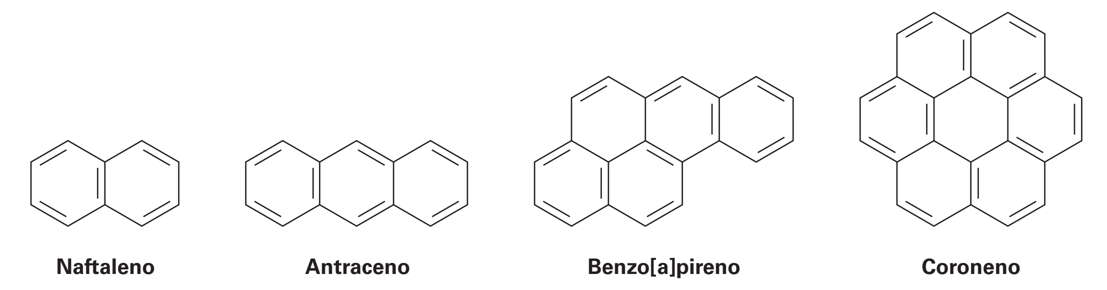
H_3C N NH_2 S ^+N OH CH_3

Tiamina

Anillo de tiazolio

15.6 Compuestos aromáticos policíclicos

La regla de Hückel es estrictamente aplicable únicamente para compuestos monocíclicos, pero el concepto general de aromaticidad puede extenderse más allá de los compuestos monocíclicos sencillos para incluir compuestos aromáticos *policíclicos*. El naftaleno, con dos anillos parecidos al del benceno fusionados; el antraceno, con tres anillos; el benzo[a]pireno, con cinco anillos; y el coroneno con seis anillos son todos hidrocarburos aromáticos bien conocidos. El benzo[a] pireno es particularmente interesante debido a que es una de las sustancias causantes de cáncer encontradas en el humo del tabaco.



Naftaleno **Antraceno** **Benzo[a]pireno** **Coroneno**

Todos los hidrocarburos aromáticos policíclicos pueden representarse por un número de diferentes formas resonantes; por ejemplo, el naftaleno tiene tres.

Naftaleno

El naftaleno y otros hidrocarburos aromáticos policiclícos muestran varias de las propiedades químicas asociadas con la aromaticidad; por tanto, la medición de su calor de hidrogenación muestra una energía de estabilización aromática de aproximadamente 250 kJ/mol (60 kcal/mol). Además, el naftaleno reacciona lentamente con electrófilos como el Br_2 para dar productos de sustitución en lugar de productos de adición al enlace doble.

Br_2, Fe / Calor → Br + HBr

Naftaleno **1-Bromonaftaleno (75%)**

La aromaticidad del naftaleno se explica por la imagen de sus orbitales en la **figura 15.10**. El naftaleno tiene un sistema electrónico π conjugado y cíclico, con un traslape de los orbitales p de los 10 carbonos de la molécula alrededor de la periferia y a través del enlace central. Dado que 10 electrones π es un número de Hückel, hay deslocalización electrónica π y la consecuente aromaticidad en el naftaleno.

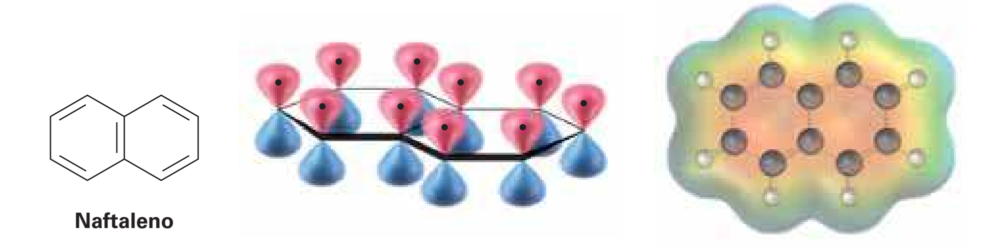


Figura 15.10 Una imagen orbital y un mapa de potencial electrostático del naftaleno, que muestran que los 10 electrones π están totalmente deslocalizados a lo largo de ambos anillos.

Al igual que existen análogos heterocíclicos del benceno, también hay varios análogos heterocíclicos del naftaleno. Entre los más comunes están la quinolina, la isoquinolina, el indol y la purina. La quinolina, la isoquinolina y la purina contienen nitrógenos parecidos a los de la piridina que son parte de un enlace doble y contribuyen con un electrón al sistema aromático π. El indol y la purina contienen nitrógenos parecidos a los del pirrol que contribuyen con dos electrones π.

Quinolina **Isoquinolina** **Indol** **Purina**

Entre las diversas moléculas biológicas que contienen anillos aromáticos policíclicos, el aminoácido triptófano contiene un anillo de indol y el fármaco contra la malaria quinina contiene un anillo de quinolina. La adenina y la guanina, dos de las cinco bases amino heterocíclicas que se encuentra en los ácidos nucleicos, tienen anillos basados en la purina.

Triptófano (un aminoácido)

Adenina (en el ADN y en el ARN)

Guanina (en el ADN y en el ARN)

Quinina (un agente contra la malaria)

Problema 15.11

El azuleno, un hermoso hidrocarburo azul, es un isómero del naftaleno. ¿Es aromático el azuleno? Dibuje una segunda forma resonante del azuleno además de la mostrada.

Azuleno

Problema 15.12

¿Con cuántos electrones contribuyen al sistema aromático π cada uno de los cuatro átomos de nitrógeno en la purina?

N N N N H

Purina

15.7 Espectroscopía de los compuestos aromáticos

Espectroscopía de infrarrojo

Los anillos aromáticos muestran una absorción de estiramiento C—H característica en 3030 cm^{-1} y una serie de picos en el intervalo de 1450 a 1600 cm^{-1} del espectro infrarrojo. Por lo general, la banda aromática C—H en 3030 cm^{-1} tiene intensidad baja y ocurre justo a la izquierda de una banda C—H saturada típica.

A veces se observan hasta cuatro absorciones en la región de 1450 a 1600 cm^{-1} debido a los movimientos moleculares complejos del propio anillo. Por lo general dos bandas, una en 1500 cm^{-1} y una en 1600 cm^{-1}, son más intensas. Además, los compuestos aromáticos muestran absorciones débiles en la región de 1660 a 2000 cm^{-1} y absorciones fuertes en el intervalo de 690 a 900 cm^{-1} debidas al doblamiento C—H fuera del plano. La posición exacta de ambos conjuntos en absorciones se diagnostica del patrón de sustitución del anillo aromático.

Monosustituidos:	690–710 cm-1	***m*-Disustituidos:**	690–710 cm^{-1}
	730–770 cm^{-1}		810–850 cm^{-1}
***o*-Disustituidos:**	735–770 cm^{-1}	***p*-Disustituidos:**	810–840 cm^{-1}

El espectro IR del tolueno en la **figura 15.11** muestra estas absorciones características.

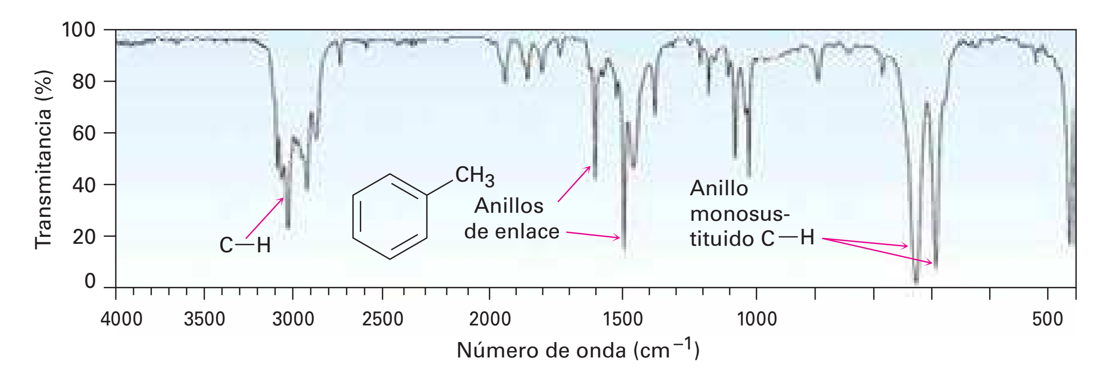


Figura 15.11 El espectro infrarrojo del tolueno.

Espectroscopía de ultravioleta

Los anillos aromáticos son detectados por la espectroscopía de ultravioleta debido a que contienen un sistema electrónico π conjugado. En general, los compuestos aromáticos muestran una serie de bandas con una absorción bastante intensa cerca de 205 nm y una absorción menos intensa en el intervalo de 255 a 275 nm. La presencia de estas bandas en el espectro ultravioleta de una molécula es una indicación segura de un anillo aromático.

Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

Los hidrógenos unidos a un anillo aromático son fácilmente identificables en el espectro de ^{1}H-RMN. Los hidrógenos aromáticos están fuertemente desprotegidos por el anillo y absorben entre 6.5 y 8.0 δ. Con frecuencia se acoplan entre sí los espines de los protones aromáticos no equivalentes en los anillos sustituidos, dando origen a los patrones de desdoblamiento espín-espín que pueden identificar la sustitución del anillo.

La mayor parte de la diferencia en el desplazamiento químico entre los protones aromáticos (6.5–8.0 δ) y los protones vinílicos (4.5–6.5 δ) se debe a una propiedad de los anillos aromáticos llamada *corriente anular.* Cuando un anillo se orienta perpendicularmente a un campo magnético fuerte, los electrones π deslocalizados circulan alrededor del anillo, produciendo un pequeño campo magnético local. Este campo inducido se *opone* al campo aplicado en el punto medio del anillo pero *refuerza* el campo aplicado fuera del anillo **(figura 15.12)**. Por tanto, los protones aromáticos experimentan un campo magnético efectivo mayor que el campo aplicado y se ponen en resonancia en un campo aplicado menor.

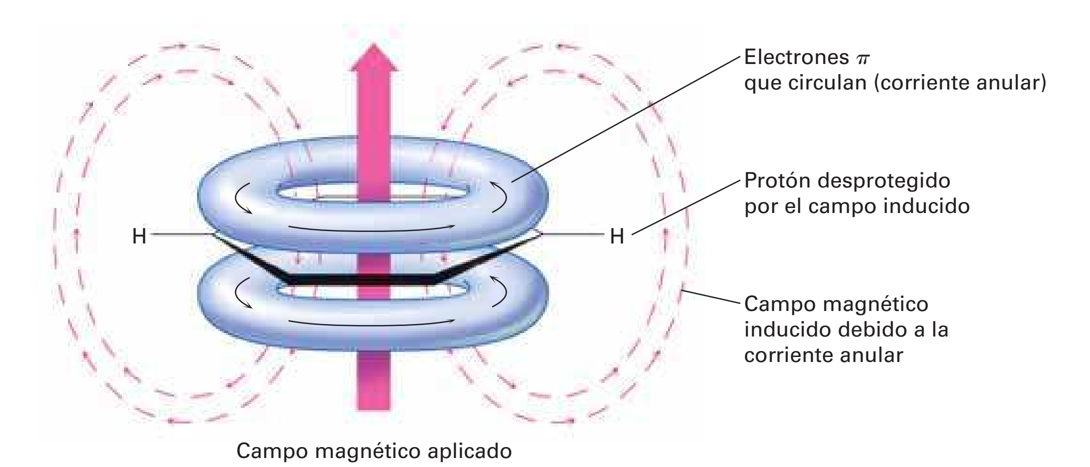
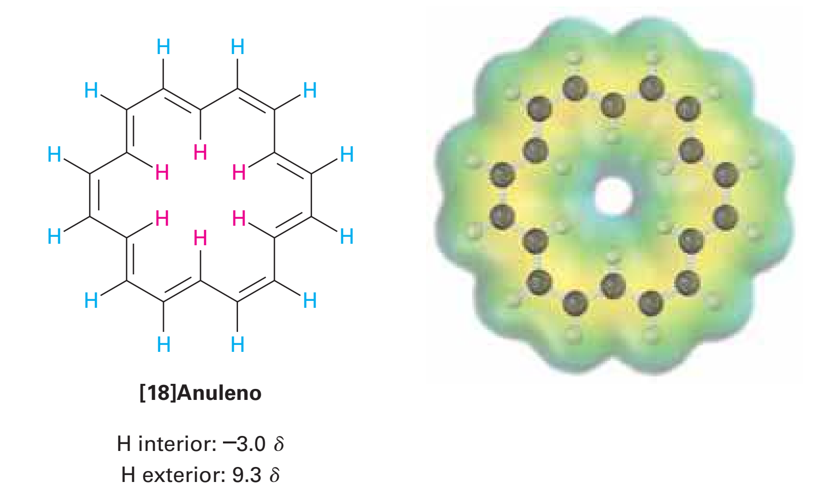


Figura 15.12 El origen de la corriente en anillos aromáticos. Los protones aromáticos son desprotegidos por el campo magnético inducido ocasionado por los electrones π deslocalizados que circulan alrededor del anillo aromático.

Nótese que la corriente anular aromática produce diferentes efectos dentro y fuera del anillo. Si un anillo fuese lo suficientemente grande para tener protones “interiores” y “exteriores”, los protones en el exterior se desprotegerían y absorberían en un campo menor de lo normal, pero los protones en el interior se protegerían y absorberían en un campo mayor de lo normal. Esta predicción ha sido verificada sorprendentemente por los estudios en el [18]anuleno, un polieno conjugado cíclico con 18 electrones π que contiene un número de electrones de Hückel ($4n + 2 = 18$, donde $n = 4$). Los 6 protones interiores del [18]anuleno están fuertemente protegidos por la corriente anular aromática y absorben en -3.0 δ (esto es, 3.0 ppm hacia el *campo alto* a partir del TMS), mientras que los 12 protones exteriores están fuertemente

desprotegidos y absorben en la región aromática típica en 9.3 ppm hacia el campo bajo a partir del TMS.



La presencia de la corriente anular es característica de todas las moléculas aromáticas de Hückel y es una buena prueba de la aromaticidad. Por ejemplo, el benceno, una molécula aromática con seis electrones π, absorbe en 7.37 δ debido a su anillo de corriente, pero el ciclooctatetraeno, una molécula no aromática con ocho electrones π, absorbe en 5.78 δ.

Los hidrógenos en el carbono contiguo a los anillos aromáticos también muestran absorciones distintivas en el espectro de RMN. Por lo general, los protones bencílicos absorben hacia el campo bajo a partir de otros protones de alcano en la región de 2.3 a 3.0 δ.

Protones bencílicos, 2.3–3.0 δ

Protones arílicos, 6.5–8.0 δ

El espectro de ^{1}H-RMN del *p*-bromotolueno, mostrado en la **figura 15.13**, muestra varias de las características recién discutidas. Los protones aromáticos aparecen como dos dobletes en 7.02 y 7.45 δ, y los protones del metilo bencílico absorben dando un singulete bien definido en 2.29 δ. La integración del espectro muestra la razón 2:2:3 esperada de las áreas pico.

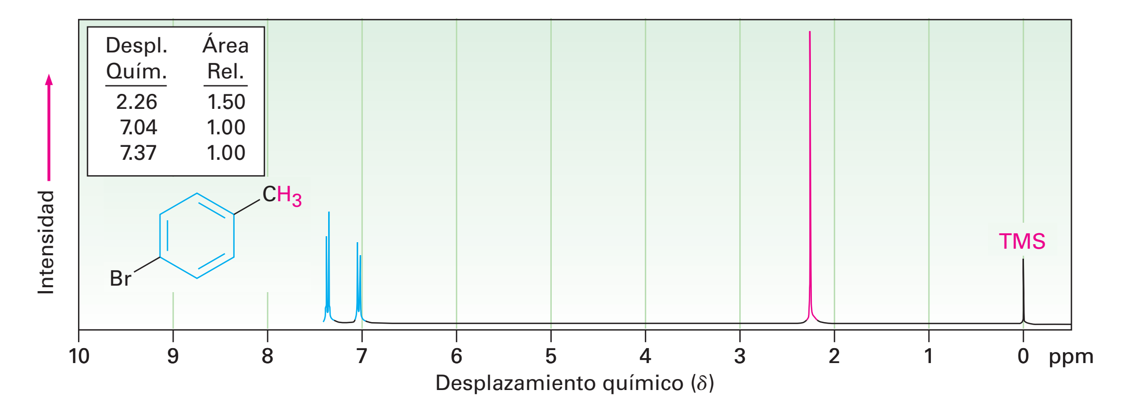


Figura 15.13 El espectro de ^{1}H-RMN del *p*-bromotolueno.

Los átomos de carbono de un anillo aromático absorben en el intervalo de 110 a 140 δ en el espectro de ^{13}C-RMN, como indican los ejemplos de la **figura 15.14**. Estas resonancias son fácilmente distinguibles de las de los carbonos de alcano pero ocurren en el mismo intervalo que los carbonos de alqueno; por tanto, la presencia de absorciones de ^{13}C en 110 a 140 δ no basta para establecer la presencia de un anillo aromático. Se necesita evidencia que lo confirme a partir de espectroscopías de ^{1}H-RMN, infrarroja y ultravioleta.

Figura 15.14 Algunas absorciones de ^{13}C-RMN de compuestos aromáticos (unidades δ).

Benceno: 128.4

Tolueno: CH_3 21.3; 137.7; 129.3; 128.5; 125.6

Clorobenceno: Cl; 133.8; 127.6; 128.4; 125.4

Naftaleno: 133.7; 128.1; 126.0

Muchos de los atletas confían en los NSAID para aliviar el dolor y las molestias.

UNA MIRADA MÁS PROFUNDA

Aspirina, NSAID e inhibidores COX-2

Cualquiera que sea la causa, como el codo de tenista, un tobillo torcido o una rodilla dislocada, el dolor y la inflamación parecen venir juntos. Sin embargo, existen diferencias en su origen, por lo que hay disponibles fármacos poderosos para tratar a cada una por separado. Por ejemplo, la codeína es un *analgésico* poderoso, o calmante del dolor, utilizado en el tratamiento del dolor debilitante, mientras que la cortisona y los esteroides relacionados son agentes *antiinflamatorios* potentes, utilizados para tratar la artritis y otras inflamaciones paralizantes. Para dolores menores y la inflamación, con frecuencia se tratan ambos problemas al mismo tiempo utilizando un medicamento de venta sin receta llamado *fármaco antiinflamatorio no esteroidal* o (NSAID, por sus siglas en inglés, *nonsteroidal anti-inflamatory drug*).

El NSAID más común es la aspirina, o ácido acetilsalicílico, cuyo uso se remonta a finales de 1800. Se ha sabido desde antes del tiempo de Hipócrates en el año 400 a.C. que la fiebre puede disminuirse masticando la corteza del sauce; el agente activo en la corteza del sauce fue descubierto en 1827, es un compuesto aromático llamado *salicina*, la cual puede convertirse por la reacción con agua en alcohol salicílico y oxidarse para dar ácido salicílico. El ácido salicílico resulta ser aún más efectivo que la salicina para reducir fiebre y tiene acción analgésica y antiinflamatoria. Desafortunadamente, también resulta ser más nocivo para las paredes del estómago si se toma diariamente. Sin embargo, la conversión del grupo fenólico —OH en un éster acético produce ácido acetilsalicílico, el cual es tan potente como el ácido salicílico, pero es menos agresivo con el estómago.

Alcohol salicílico (CH_2OH, OH) → **Ácido salicílico** (CO_2H, OH) → **Ácido acetilsalicílico (aspirina)** (CO_2H, $OCCH_3$ con =O)

(continúa)

(continuación)

La aspirina, aunque extraordinaria en sus propiedades, es más peligrosa de lo que se creía. Sólo alrededor de 15 g pueden ser fatales para un niño pequeño, puede ocasionar sangrado estomacal y reacciones alérgicas a quienes la consumen por periodos prolongados. Una condición aún más seria es el llamado *síndrome de Reye*, una reacción a la aspirina potencialmente fatal que se observa algunas veces en niños que se recuperan de la gripe. Como resultado de estos problemas, se han desarrollado numerosos NSAID en las últimas décadas, los más notables son el ibuprofeno y el naproxeno.

Al igual que la aspirina, el ibuprofeno y el naproxeno son compuestos aromáticos relativamente sencillos que contienen un grupo ácido carboxílico en una cadena lateral. El ibuprofeno, que se vende bajo los nombres de Advil, Nuprin, Motrin y otros, tiene casi la misma potencia que la aspirina pero ocasiona menos malestar estomacal. El naproxeno, que se vende con los nombres de Aleve y Naprosyn, también tiene casi la misma potencia que la aspirina pero se mantiene activo en el organismo por seis veces más tiempo.

Ibuprofeno (Advil, Nuprin, Motrin)

Naproxeno (Aleve, Naprosyn)

La aspirina y otros NSAID funcionan bloqueando las enzimas ciclooxigenasas (COX) que realizan la síntesis corporal de las prostaglandinas **(secciones 8.11 y 27.4)**. Existen dos formas de la enzima, COX-1, la cual lleva a cabo la producción fisiológica normal de prostaglandinas, y COX-2, la cual media la respuesta del organismo a la artritis y a otras condiciones inflamatorias. Desafortunadamente, las enzimas COX-1 y COX-2, son bloqueadas por la aspirina, el ibuprofeno y otras NSAID, por lo que no sólo bloquean la respuesta a la inflamación, sino también a varias funciones protectoras, incluido el mecanismo de control para la producción de ácido en el estómago.

Los químicos farmacéuticos han diseñado cierto número de fármacos que actúan como inhibidores selectivos de la enzima COX-2. Por lo que se controla la inflamación sin bloquear las funciones protectoras. Originalmente anunciados como un gran adelanto en el tratamiento de la artritis, la primera generación de inhibidores COX-2, incluidos el Vioxx, Celebrex y Bextra, que ocasionaron problemas cardiacos potencialmente serios, particularmente en pacientes mayores o de alto riesgo. La segunda generación de inhibidores COX-2, ahora en desarrollo, promete ser más segura pero será vigilada más de cerca para conocer los efectos secundarios antes de obtener su aprobación.

Colecoxib (Celebrex)

Rofecoxib (Vioxx)

Resumen

Términos clave

antiaromático, 541
areno, 536
aromático, 534
bencilo, 536
fenilo, 536
heterociclo, 546
meta (*m*), 537
orto (*o*), 539
para (*p*), 537
regla 4*n* + 2 de Hückel, 541

Los anillos aromáticos son una parte común de muchas estructuras biológicas y son especialmente importantes en la química de ácidos nucleicos y en la química de varios aminoácidos. En este capítulo, hemos visto cómo y por qué los compuestos aromáticos son diferentes de compuestos aparentemente relacionados como los cicloalquenos.

El término **aromático** se utiliza por razones históricas para referirse a la clase de compuestos estructuralmente relacionados con el benceno. Los compuestos aromáticos se nombran sistemáticamente por las reglas de la IUPAC, pero también se utilizan varios nombres comunes. Los bencenos disustituidos se nombran como derivados **orto**(1,2 disustituidos), **meta**(1,3 disustituidos), **para**(1,4 disustituidos). La unidad C_6H_5- se refiere a un grupo **fenilo** y la unidad $C_6H_5CH_2-$ a un grupo **bencilo**.

El benceno es descrito por la teoría de enlace-valencia como un híbrido de resonancia de dos estructuras equivalentes y es descrito por la teoría del orbital molecular como una molécula conjugada cíclica y plana con seis electrones π. De acuerdo con la **regla de Hückel**, para que una molécula sea aromática debe tener **4*n* + 2 electrones π,** donde $n = 0, 1, 2, 3$, y así sucesivamente. Las moléculas conjugadas cíclicas y planares con otros números de electrones π son **antiaromáticas**.

También pueden ser aromáticos otros tipos de sustancias además de los compuestos parecidos al benceno; por ejemplo, el anión ciclopentadienilo y el catión cicloheptatrienilo son iones aromáticos. La piridina y la pirimida son **heterociclos** aromáticos con seis miembros que contiene nitrógeno. El pirrol y el imidazol son heterociclos con cinco miembros que contienen nitrógeno. El naftaleno, la quinolina, el indol y muchos otros son compuestos aromáticos policíclicos.

Los compuestos aromáticos tienen las siguientes características:

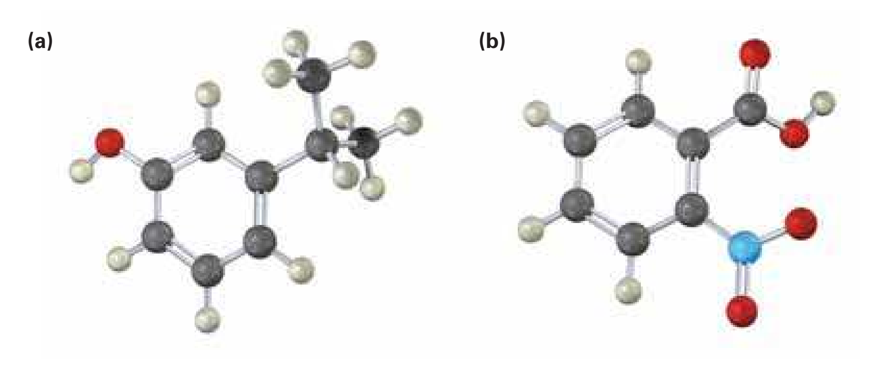
- Los compuestos aromáticos son cíclicos, planos y conjugados.
- Los compuestos aromáticos son inusualmente estables; por ejemplo, el benceno tiene un calor de hidrogenación 150 kJ/mol menor de lo que podría esperarse para el trieno cíclico.
- Los compuestos aromáticos reaccionan con los electrófilos para dar productos de sustitución, en los que se retiene la conjugación cíclica, en lugar de productos de adición, en los que se destruye la conjugación.
- Los compuestos aromáticos tienen $4n + 2$ electrones π, los cuales se deslocalizan sobre el anillo.

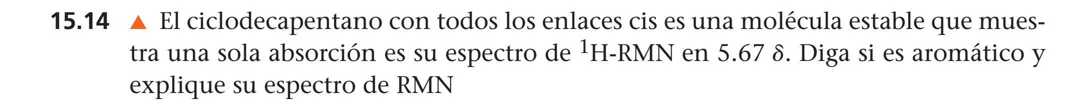
| Ejercicios

Visualización de la química

(Los problemas 15.1 a 15.12 aparecen dentro del capítulo.)

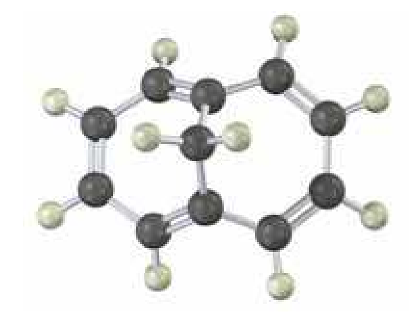
15.13 Dé los nombres IUPAC para las siguientes sustancias (rojo = O, azul = N):





15.14 ▲ El ciclodecapentano con todos los enlaces cis es una molécula estable que muestra una sola absorción es su espectro de ^{1}H-RMN en 5.67 δ. Diga si es aromático y explique su espectro de RMN

15.15 ▲ El 1,6-metanonaftaleno tiene un espectro de ^{1}H-RMN interesante en el que los ocho hidrógenos alrededor del perímetro absorben en 6.9 a 7.3 δ, mientras que los dos protones CH_2 absorben en −0.5 δ. Diga si es aromático y explique su espectro de RMN.



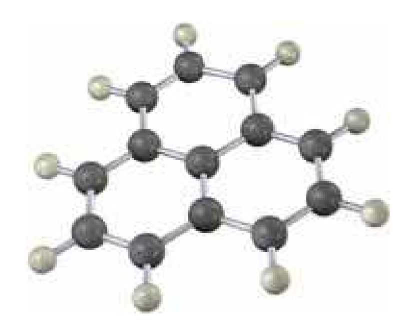
1,6-Metanonaftaleno

OWL Versiones interactivas de estos problemas están disponibles en OWL para Química orgánica.

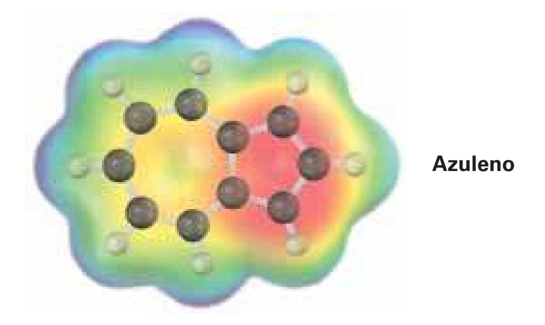
▲ denota problemas relacionados con las Ideas clave en este capítulo.

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

15.16 El siguiente modelo molecular es de un carbocatión. Dibuje dos estructuras resonantes para el carbocatión, indicando las posiciones de los enlaces dobles.



15.17 El azuleno, un isómero del naftaleno, tiene un momento dipolar notablemente grande para un hidrocarburo (μ = 1.0 D). Explique utilizando estructuras resonantes.



Azuleno

Problemas adicionales

Nomenclatura de compuestos aromáticos

15.18 Dé los nombres IUPAC para los siguientes compuestos:

(a) CH_3 CH_3 $CHCH_2CH_2CHCH_3$

(b) CO_2H Br

(c) Br H_3C CH_3

(d) Br $CH_2CH_2CH_3$

(e) F NO_2 NO_2

(f) NH_2 Cl

15.19 Dibuje las estructuras que correspondan a los siguientes nombres:

(a) 3-Metil-1,2-bencenodiamina
(b) 1,3,5-Bencenotriol
(c) 3-Metil-2-fenilhexano
(d) ácido *o*-Aminobenzoico
(e) *m*-Bromofenol
(f) 2,4,6-Trinitrofenol (ácido pícrico)

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

15.20 Dibuje y nombre todos los isómeros posibles de los siguientes compuestos:
(a) Dinitrobenceno **(b)** Bromodimetilbenceno **(c)** Trinitrofenol

15.21 Dibuje y nombre todos los compuestos aromáticos posibles con la fórmula C_7H_7Cl.

15.22 Dibuje y nombre todos los compuestos aromáticos posibles con la fórmula C_8H_9Br. (Existen 14.)

Estructura de los compuestos aromáticos

15.23 ▲ Proponga estructuras para los hidrocarburos aromáticos que coincidan con las siguientes descripciones:
(a) El C_9H_{12}; ofrece un solo producto $C_9H_{11}Br$ en la sustitución de un hidrógeno en el anillo aromático con bromo
(b) El $C_{10}H_{14}$; ofrece un solo producto $C_{10}H_{13}Cl$ en la sustitución de un hidrógeno en el anillo aromático con cloro
(c) El C_8H_{10}; ofrece tres productos C_8H_9Br en la sustitución de un hidrógeno en el anillo aromático con bromo
(d) El $C_{10}H_{14}$; ofrece dos productos $C_{10}H_{13}Cl$ en la sustitución de un hidrógeno en el anillo aromático con cloro

15.24 Observe las tres estructuras resonantes del naftaleno mostradas en la sección 15.6 y explique el hecho de que no todos los enlaces carbono-carbono tienen la misma longitud. El enlace C1-C2 es de 136 pm de longitud mientras que el enlace C2-C3 tiene 139 pm de longitud.

15.25 Existen cuatro estructuras resonantes para el antraceno, una de las cuales se muestra. Dibuje las otras tres.

Antraceno

15.26 Existen cinco estructuras resonantes para el fenantreno, una de las cuales se muestra. Dibuje las otras cuatro.

Fenantreno

15.27 Observe las cinco estructuras resonantes para el fenantreno (problema 15.26) y pronostique cuál de sus enlaces carbono-carbono es el más corto.

15.28 En 1932, A. A. Levine y A. G. Cole estudiaron la ozonólisis del *o*-xileno y aislaron tres productos: glioxal, 2,3-butanodiona y piruvaldehído:

$$o\text{-}C_6H_4(CH_3)_2 \xrightarrow[\text{2. Zn}]{\text{1. } O_3} H{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}H + CH_3{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}CH_3 + CH_3{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}H$$

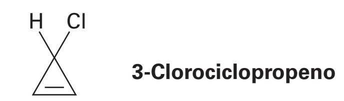
Glioxal **2,3-Butanodiona** **Piruvaldehído**

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

¿En qué relación esperaría que se formen los tres productos si el *o*-xileno es un híbrido de resonancia de dos estructuras? La relación real encontrada fue 3 partes de glioxial, 1 parte de 2,3-butanodiona y 2 partes de piruvaldehído. ¿Qué conclusión puede obtener acerca de la estructura del *o*-xileno?

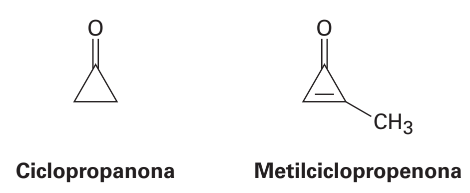
Aromaticidad y la regla de Hückel

15.29 El 3-clorociclopropeno, al ser tratado con $AgBF_4$, da un precipitado de AgCl y una disolución estable de un producto que muestra una sola absorción de ^{1}H-RMN en 11.04 δ. ¿Cuál es la estructura probable del producto y cuál es la relación con la regla de Hückel?

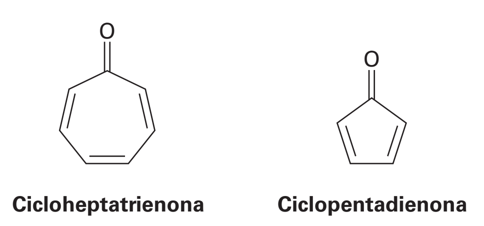


15.30 Dibuje un diagrama de energía para los tres orbitales moleculares del sistema del ciclopropenilo (C_3H_3). ¿Cómo están ocupados esos tres orbitales moleculares en el anión, en el catión y en el radical ciclopropenilo? ¿Cuál de las tres sustancias es aromática de acuerdo con la regla de Hückel?

15.31 La ciclopropanona es altamente reactiva debido a su gran cantidad de tensión angular, pero la metilciclopropenona, aunque más tensionada que la ciclopropanona, a pesar de todo es muy estable y puede destilarse. Explique tomando en cuenta la polaridad del grupo carbonilo.



15.32 La cicloheptatrienona es estable, pero la ciclopentadienona es tan reactiva que no puede aislarse. Explique tomando en cuenta la polaridad del grupo carbonilo.



15.33 ¿Cuál esperaría que sea más estable, el radical ciclononatetraenilo, el catión o el anión?

15.34 ¿Cómo podría convertir al 1,3,5,7-ciclononatetraeno en una sustancia aromática?

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

15.35 El caliceno, como el azuleno (problema 15.17), tiene un momento dipolar inusualmente grande para un hidrocarburo. Explique utilizando estructuras resonantes.

Caliceno

15.36 El pentaleno es una molécula muy elusiva que se ha aislado sólo a la temperatura del nitrógeno líquido. Sin embargo, el dianión pentaleno es bien conocido y bastante estable. Explique.

Pentaleno **Dianión pentaleno**

15.37 El indol es un heterociclo aromático que tiene un anillo de benceno fusionado con un anillo de pirrol. Dibuje una imagen de los orbitales del indol.
(a) ¿Cuántos electrones π tiene el indol?
(b) ¿Cuál es la relación electrónica del indol con el naftaleno?

Indol

15.38 La ribavirina, un agente antiviral utilizado contra la hepatitis C y la neumonía viral, contiene un anillo de 1,2,4-triazol. ¿Por qué el anillo es aromático?

Anillo de 1,2,4-Triazol

Ribavirina

Espectroscopía

15.39 El compuesto **A**, C_8H_{10}, genera tres productos de sustitución, C_8H_9Br, en la reacción con Br_2. Proponga dos estructuras posibles para **A**. El espectro ^{1}H-RMN de **A** muestra un multiplete complejo de cuatro protones en 7.0 δ y un singulete de seis protones en 2.30 δ. ¿Cuál es la estructura de A?

15.40 ¿Cuál es la estructura de un hidrocarburo que tiene $M^+ = 120$ en su espectro de masas y tiene el siguiente espectro de ^{1}H-RMN?

7.25 δ (5 H, singulete ancho); 2.90 δ (1 H, septeto, J = 7 Hz); 1.22 δ (6 H, doblete, J = 7 Hz)

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

15.41 Proponga estructuras para los compuestos que se ajusten a las siguientes descripciones:

(a) $C_{10}H_{14}$
^{1}H-RMN: 7.18 δ (4 H, singulete ancho); 2.70 δ (4 H, cuarteto, J = 7 Hz); 1.20 δ (6 H, triplete, J = 7 Hz)
IR: 745 cm^{-1}

(b) $C_{10}H_{14}$
^{1}H-RMN: 7.0 δ (4 H, singulete ancho); 2.85 δ (1 H, septeto, J = 8 Hz); 2.28 δ (3 H, singulete); 1.20 δ (6 H, doblete, J = 8 Hz)
IR: 825 cm^{-1}

Problemas generales

15.42 En la reacción con ácido, la 4-pirona se protona en el oxígeno del grupo carbonilo para dar un producto catiónico estable. Utilizando estructuras resonantes y la regla 4n + 2 de Hückel, explique por qué es tan estable el producto protonado.

H^+

4-Pirona

15.43 Bextra, un inhibidor de la COX-2 utilizado en el tratamiento de la artritis, contiene un anillo de isoxazol. ¿Por qué el anillo es aromático?

Anillo de isoxazol

H_2N S O O CH_3 O N

Bextra

15.44 La N-fenilsidnona, nombrada así debido a que primero se estudió en la Universidad de Sidney, Australia, se comporta como una molécula aromática típica. Explique utilizando la regla 4n + 2 de Hückel.

***N*-Fenilsidnona**

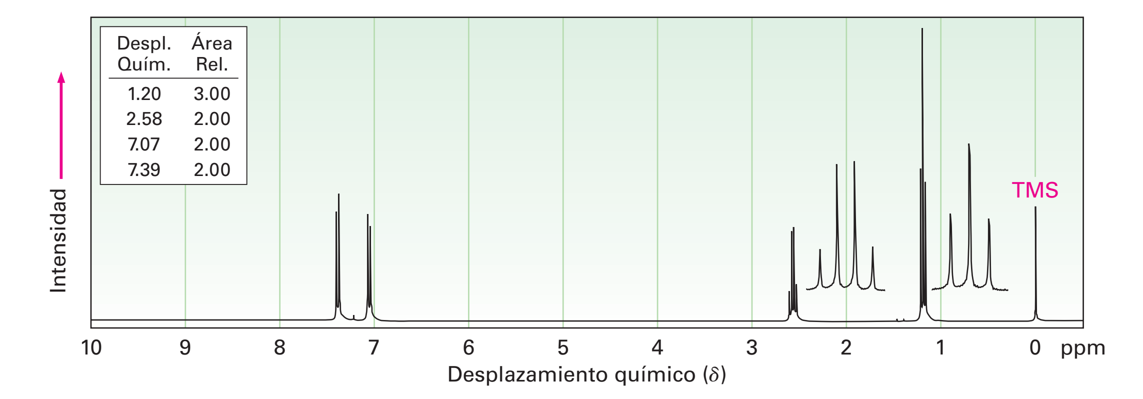
▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

15.45 Muestre los niveles relativos de la energía de los siete orbitales moleculares π del sistema cicloheptatrienilo. Diga cuáles de los siete orbitales se llenan en el catión, el radical y el anión, y dé cuenta de la aromaticidad del catión cicloheptatrienilo.

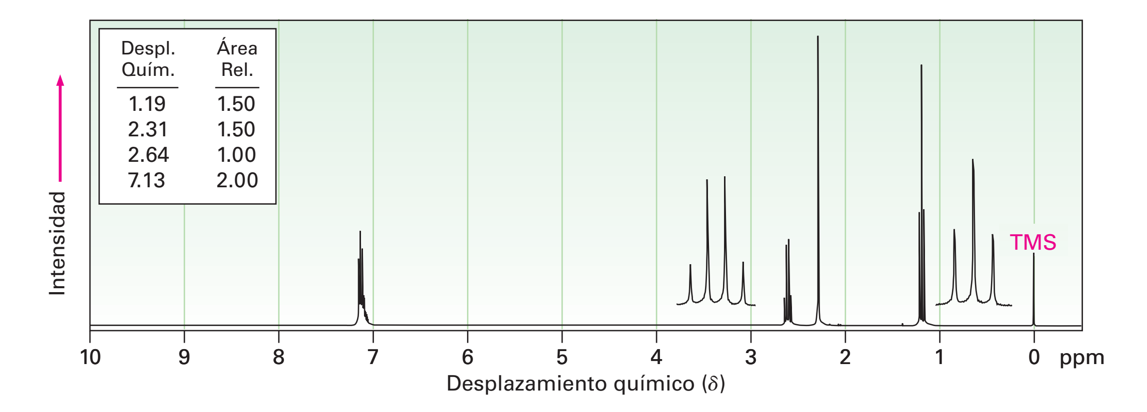
15.46 El 1-fenil-2-buteno tiene un absorción ultravioleta a una $\lambda_{máx}$ = 208 nm (ϵ = 8000). En el tratamiento con una pequeña cantidad de ácido fuerte ocurre una isomerización y se forma una sustancia nueva con una $\lambda_{máx}$ = 250 nm (ϵ = 15,800). Proponga una estructura para este isómero y sugiera un mecanismo para su formación.

15.47 Proponga estructuras para los compuestos aromáticos que tengan los siguientes espectros de ^{1}H-RMN:

(a) C_8H_9Br
IR: 820 cm^{-1}

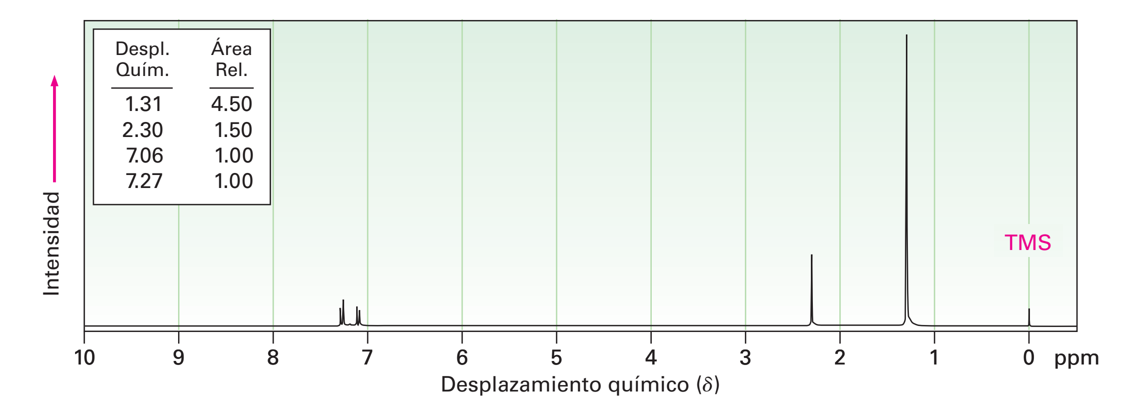


(b) C_9H_{12}
IR: 750 cm^{-1}

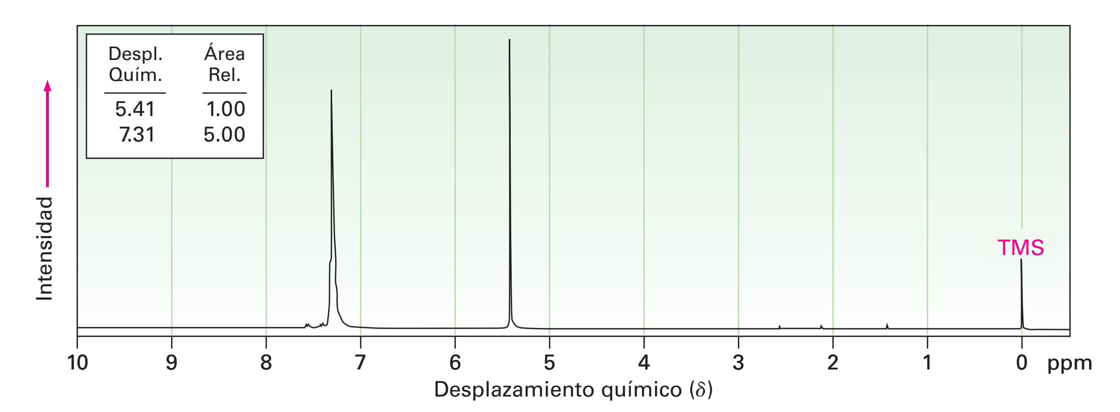


▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

(c) $C_{11}H_{16}$
IR: 820 cm^{-1}



15.48 Proponga una estructura para una molécula $C_{14}H_{12}$ que tiene el siguiente espectro de ^{1}H-RMN y tiene absorciones IR en 700, 740 y 890 cm^{-1}:



▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

15.49 Las reacciones de sustitución aromática ocurren por la adición de un electrófilo como el Br^+ al anillo aromático para producir un carbocatión alílico intermediario, seguida por la pérdida de H^+. Muestre la estructura del intermediario formado por la reacción del benceno con Br^+.

15.50 La reacción de sustitución del tolueno con Br_2 puede, en principio, conducir a la formación de tres productos isoméricos del bromotolueno; sin embargo, en la práctica sólo se forman en cantidades sustanciales el *o*- y el *p*-bromotolueno, pero no se forma el isómero meta. Dibuje las estructuras de los tres carbocationes intermediarios posibles (problema 15.49) y explique por qué los productos orto y para predominan sobre el meta.

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

16

En el siglo XIX y principios del XX, el benceno se utilizó como loción para después de afeitar debido a su aroma agradable y como disolvente para descafeinar el café. Ninguna de las dos fue una buena idea. © Niday Picture Library / Alamy

Química del benceno: sustitución electrofílica aromática

En el capítulo precedente estudiamos la *aromaticidad*, la estabilidad asociada con el benceno y los compuestos relacionados que contienen un sistema conjugado cíclico de $4n + 2$ electrones π. En este capítulo estudiaremos algunas de las reacciones únicas que experimentan las moléculas aromáticas.

La reacción más común de los compuestos aromáticos es la **sustitución electrofílica aromática**. Esto es, un electrófilo (E^+) reacciona con un anillo aromático y sustituye a uno de los hidrógenos; la reacción es característica de todos los anillos aromáticos, no sólo benceno y bencenos sustituidos; de hecho, la habilidad de un compuesto para experimentar la sustitución electrofílica es una buena prueba de la aromaticidad.

$$C_6H_6 + E^+ \longrightarrow C_6H_5E + H^+$$

Pueden introducirse varios tipos de sustituyentes diferentes en un anillo aromático a través de las reacciones de sustitución electrofílica. Para enlistar algunas posibilidades, un anillo aromático puede sustituirse por un halógeno (−Cl, −Br, −I), un grupo nitro ($-NO_2$), un grupo ácido sulfónico ($-SO_3H$), un grupo hidroxilo (−OH), un grupo alquilo (−R) o un grupo acilo (−COR). Comenzando a partir de unos cuantos materiales simples, es posible preparar varios miles de compuestos aromáticos sustituidos.

Halogenación
Acilación
Anillo aromático
Nitración
Alquilación
Sulfonación
Hidroxilación

¿Por qué este capítulo? Este capítulo continúa la cobertura de las moléculas aromáticas que se inició en el capítulo precedente, pero cambiaremos el enfoque para concentrarnos en las reacciones, mirando la relación entre la estructura aromática y la reactividad. Esta relación es crítica para comprender cómo se sintetizan muchos agentes farmacéuticos y moléculas biológicas, y por qué se comportan como lo hacen.

16.1 Reacciones de sustitución electrofílica aromática: bromación

Antes de ver cómo ocurren las reacciones electrofílicas aromáticas recordaremos brevemente lo que dijimos en el capítulo 7 acerca de las adiciones electrofílicas en alquenos. Cuando un reactivo como el HCl se adiciona a un alqueno, el hidrógeno electrofílico se aproxima a los electrones π del enlace doble y forma un enlace con un carbono, dejando una carga positiva en el otro carbono. El carbocatión intermediario reacciona con el ion nucleofílico Cl^- para generar el producto de adición.

Alqueno
Carbocatión intermediario
Producto de adición

La reacción de sustitución electrofílica aromática comienza de una manera similar, pero existe un número de diferencias. Una diferencia es que los anillos aromáticos son menos reactivos frente a los electrófilos que los alquenos; por ejemplo, el Br_2 en

disolución de CH_2Cl_2 reacciona instantáneamente con la mayor parte de los alquenos pero no reacciona con el benceno a temperatura ambiente. Para que tenga lugar la bromación del benceno se necesita un catalizador como $FeBr_3$, el cual hace a la molécula de Br_2 más electrofílica al polarizarla para dar una especie $FeBr_4{}^-Br^+$ que reacciona como si fuera Br^+. La molécula polarizada de Br_2 reacciona con el anillo de benceno nucleofílico para producir un carbocatión no aromático intermediario que es doblemente alílico **(sección 11.5)** y que tiene tres formas resonantes.

$$Br{-}Br + FeBr_3 \longrightarrow Br^+ \; {}^-FeBr_4$$

Aunque más estable que un carbocatión alquilo típico debido a su resonancia, el intermediario en una sustitución electrofílica aromática es a pesar de todo mucho menos estable que el anillo de benceno inicial, con sus 150 kJ/mol (36 kcal/mol) de estabilidad aromática. Por tanto, la reacción de un electrófilo con un anillo de benceno es endergónica, tiene una energía de activación sustancial y es más bien lenta. La **figura 16.1** muestra un diagrama de energía que compara la reacción de un electrófilo con un alqueno y con el benceno; la reacción con el benceno es más lenta ($\Delta G^{\ddagger}$ más alto) debido a que la materia prima es más estable.

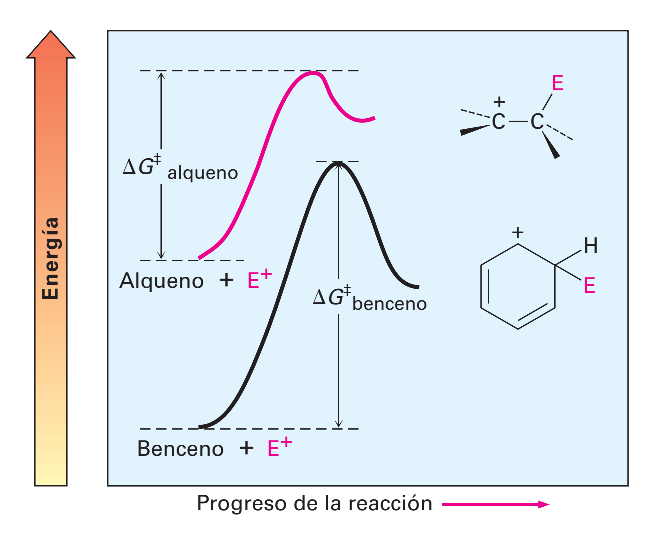


Figura 16.1 Una comparación de las reacciones de un electrófilo (E^+) con un alqueno y con el benceno: $\Delta G^{\ddagger}_{alqueno} < \Delta G^{\ddagger}_{benceno}$. La reacción del benceno es más lenta que la del alqueno debido a la estabilidad del anillo aromático.

Una segunda diferencia entre la adición en alquenos y la sustitución aromática ocurre después de que se ha formado el carbocatión intermediario. En vez de añadir Br^- para dar un producto de adición, el carbocatión intermediario pierde H^+ del carbono que comparte el bromo para dar un producto de sustitución. Nótese que la pérdida de H^+ es similar a la que ocurre en la segunda etapa de una reacción E1 **(sección 11.10)**. El efecto neto de la reacción de Br_2 con benceno es la sustitución de H^+ por Br^+ por el mecanismo general mostrado en la **figura 16.2**.

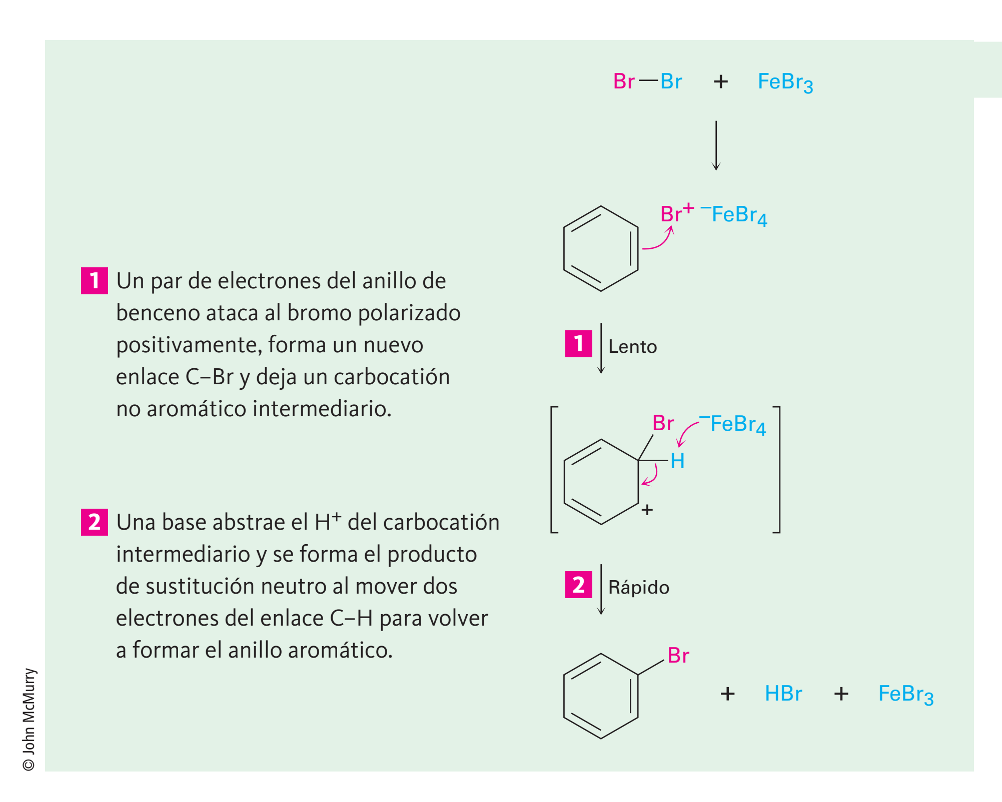


Figura 16.2 | **MECANISMO**

El mecanismo de la bromación electrofílica del benceno. La reacción ocurre en dos etapas e involucra un carbocatión intermediario estabilizado por resonancia.

¿Por qué la reacción de Br_2 con benceno toma un curso distinto al de la reacción con un alqueno? La respuesta es sencilla: si ocurriera la *adición*, se perdería la energía de estabilización de 150 kJ/mol del anillo aromático y la reacción general sería endergónica; sin embargo, cuando ocurre la *sustitución*, se mantiene la estabilidad del anillo aromático y la reacción es exergónica. En la **figura 16.3** se muestra un diagrama de energía para el proceso completo.

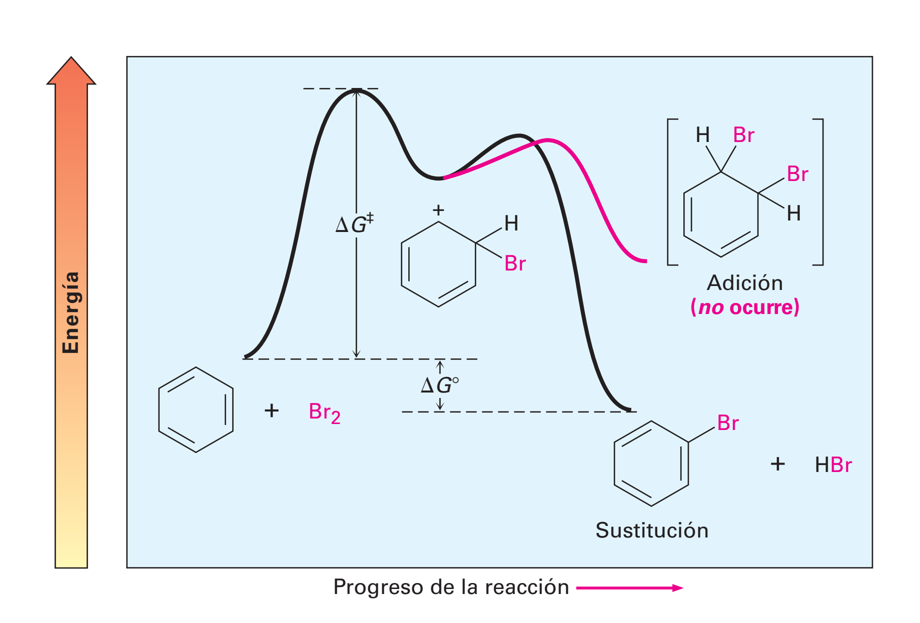


Figura 16.3 Un diagrama de energía para la bromación electrofílica del benceno. Debido a que se mantiene la estabilidad del anillo aromático, el proceso completo es exergónico.

Problema 16.1
La monobromación del tolueno da una mezcla de tres productos de bromotolueno. Dibújelos y nómbrelos.

16.2 Otras sustituciones aromáticas

Existen varios tipos de sustituciones electrofílicas aromáticas aparte de la bromación y se piensa que todas ocurren por el mismo mecanismo general; veamos brevemente algunas de estas otras reacciones.

Fluoración, cloración y yodación aromáticas

El cloro y el yodo pueden introducirse en anillos aromáticos por reacciones de sustitución electrofílica, pero el flúor es muy reactivo y sólo se obtienen por fluoración directa productos monofluoroaromáticos con bajos rendimientos. En cambio, otras fuentes de "F^+" se utilizan en las que un átomo de flúor se une a un nitrógeno cargado positivamente. Uno de los reactivos más comunes de este tipo se conoce con el acrónimo F-TEDA-BF_4 y se vende bajo el nombre de Selectflúor.

2 BF_4^-
F—N⁺ … N⁺—CH_2Cl
(F-TEDA-BF_4)
CH_3 Tolueno → o-Fluorotolueno + p-Fluorotolueno
Tolueno **o-Fluorotolueno** **p-Fluorotolueno**
Proporción 3:1; rendimiento 82%

Los anillos aromáticos reaccionan con Cl_2 en presencia del catalizador $FeCl_3$ para producir clorobencenos, al igual que como reaccionan con Br_2 y $FeBr_3$. Este tipo de reacción se utiliza en la síntesis de numerosos agentes farmacéuticos, incluyendo la loratadina, agente contra la alergia, comercializado como Claritin.

Benceno + Cl_2 $\xrightarrow[FeCl_3]{\text{Catalizador}}$ Clorobenceno (86%) + HCl
Benceno **Clorobenceno (86%)**

N, Cl, N, C, O, O, CH_2CH_3
Loratadina

El yodo por sí mismo no es reactivo frente a los anillos aromáticos, por lo que debe añadirse a la reacción un agente oxidante como el peróxido de hidrógeno o una sal

de cobre como el $CuCl_2$. Estas sustancias aceleran la reacción de yodación oxidando el I_2 a una especie electrofílica más poderosa que reacciona como si fuera I^+. El anillo aromático reacciona entonces con el I^+ de la forma típica, produciendo un producto de sustitución.

$$I_2 + 2\,Cu^{2+} \longrightarrow 2\,I^+ + 2\,Cu^+$$

La halogenación electrofílica aromática también ocurre en la biosíntesis de numerosas moléculas que ocurren en forma natural, particularmente aquellas producidas por los organismos marinos. En los humanos, el ejemplo bien conocido ocurre en la glándula tiroides durante la biosíntesis de la tiroxina, una hormona tiroidea involucrada en la regulación del crecimiento y en el metabolismo; primero se yoda el aminoácido tirosina por la peroxidasa tiroidea y se acoplan dos de las moléculas de tirosina yodadas. El agente yodante electrofílico es una especie I^+, quizás ácido hipoyodoso (HIO), que se forma a partir del ion yoduro por la oxidación con H_2O_2.

Nitración aromática

Los anillos aromáticos pueden nitrarse por la reacción con una mezcla de ácidos nítrico y sulfúrico concentrados, el electrófilo es el ion nitronio, NO_2^+, el cual se genera a partir de HNO_3 por protonación y pérdida de agua. El ion nitronio reacciona con el benceno para producir un carbocatión intermediario y la pérdida del ion H^+ de este intermediario da el producto de sustitución neutro, nitrobenceno **(figura 16.4)**.

Figura 16.4 El mecanismo de la nitración electrofílica de un anillo aromático; un mapa de potencial electrostático del electrófilo reactivo NO_2^+ muestra que el **átomo de nitrógeno es el más positivo.**

Ácido nítrico + H_2SO_4 ⇌ ⇌ H_2O + Ion nitronio

→ → Nitrobenceno + H_3O^+

La nitración electrofílica de un anillo aromático no ocurre en la naturaleza, pero es particularmente importante en el laboratorio debido a que el producto sustituido por un grupo nitro puede reducirse por reactivos como hierro, estaño, o $SnCl_2$ para producir una *arilamina*, $ArNH_2$. La adhesión de un grupo amino a un anillo aromático por la secuencia en dos etapas de nitración-reducción es la parte clave de la síntesis industrial de varios colorantes y agentes farmacéuticos. En el capítulo 24 explicaremos esta reducción y otras reacciones de compuestos aromáticos de nitrógeno.

Nitrobenceno (NO_2) —1. Fe, H_3O^+; 2. HO^-→ Anilina (95%) (NH_2)

Sulfonación aromática

Los anillos aromáticos pueden sulfonarse por la reacción con ácido sulfúrico fumante, una mezcla de H_2SO_4 y SO_3. El electrófilo reactivo es HSO_3^+ o SO_3 neutro, dependiendo de las condiciones de la reacción, y la sustitución ocurre por el mismo mecanismo en dos etapas visto previamente para la bromación y la nitración **(figura 16.5)**. Sin embargo, nótese que la reacción de sulfonación es fácilmente reversible y puede ocurrir de manera directa o inversa dependiendo de las condiciones de la reacción; se favorece en un ácido fuerte, pero la desulfonación se favorece en un ácido acuoso diluido y caliente.

Figura 16.5 El mecanismo de la sulfonación electrofílica de un anillo aromático. Un mapa de potencial electrostático del electrófilo reactivo $HOSO_2^+$ muestra que el **azufre y el hidrógeno son los átomos más positivos**.

Trióxido de azufre + H_2SO_4 ⇌ HSO_4^-

⇌ :Base ⇌ Ácido bencensulfónico

La sulfonación aromática no ocurre de manera natural pero se utiliza ampliamente en la preparación de colorantes y agentes farmaceúticos; por ejemplo, la fármacos sulfa, como la sulfanilamida, estuvieron entre los primeros antibióticos utilizados clínicamente. Aunque hoy han sido reemplazados en gran medida por agentes más eficaces, los fármacos sulfa se siguen utilizando en el tratamiento de la meningitis y de las infecciones del tracto urinario. Estos fármacos se preparan comercialmente por un proceso que involucra la sulfonación aromática como etapa clave.

Sulfanilamida (un antibiótico)

Hidroxilación aromática

La hidroxilación directa de un anillo aromático para producir un hidroxibenceno (un *fenol*) es difícil y raras veces se hace en el laboratorio, pero ocurre con más frecuencia en las rutas biológicas; un ejemplo es la hidroxilación del *p*-hidroxifenilacetato para dar 3,4-hidroxifenilacetato. La reacción se cataliza con *p*-hidroxifenilacetato-3-hidroxilasa y requiere de oxígeno molecular, más la coenzima reducida del dinucleótido de flavina adenina, abreviada como $FADH_2$.

***p*-Hidroxifenilacetato** **3,4-Dihidroxifenilacetato**

Por analogía con otras sustituciones electrofílicas aromáticas, podría esperarse que para la reacción de hidroxilación se necesite que una especie de oxígeno electrofílico actúe como un "equivalente de OH^+". Esto es exactamente lo que sucede como se muestra en la **figura 16.6** en la página siguiente. La protonación del hidroxiperóxido FAD, RO–OH, se lleva a cabo para producir un intermediario que reacciona como si fuera HO^1 ($RO{-}OH + H^+ \rightarrow ROH + OH^+$); y realiza una reacción de sustitución nucleofílica aromática. El hidroxiperóxido FAD se forma por la reacción de $FADH_2$ con O_2.

Problema 16.2
Proponga un mecanismo para la fluoración electrofílica del benceno con F-TEDA-BF_4.

Problema 16.3
¿Cuántos productos podrían formarse en la cloración de *o*-xileno (*o*-dimetilbenceno), *m*-xileno y *p*-xileno?

Problema 16.4
Cuando se trata el benceno con D_2SO_4, el deuterio reemplaza lentamente los seis hidrógenos en el anillo aromático. Explique.

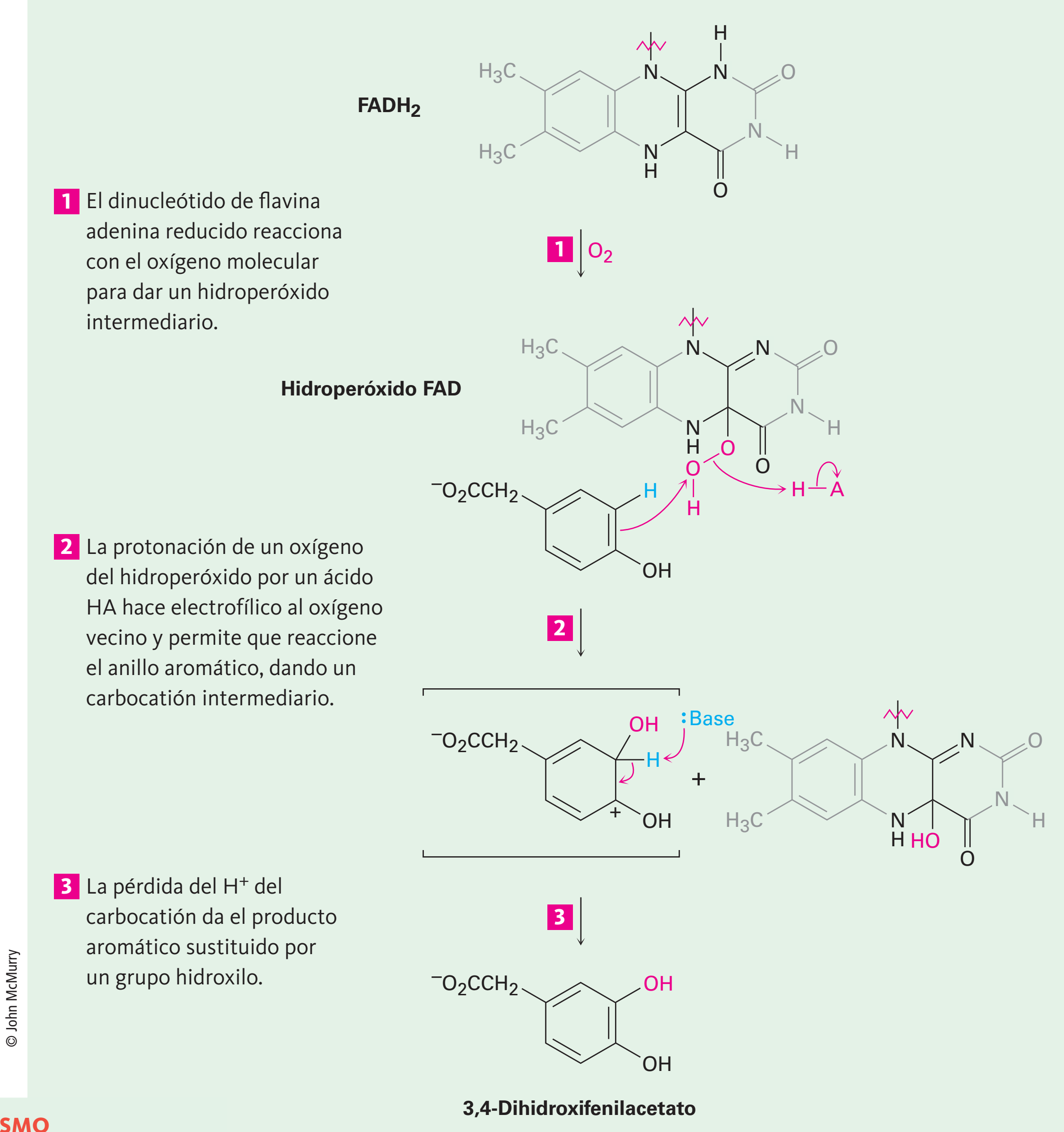


Figura 16.6 | **MECANISMO**

El mecanismo de la hidroxilación electrofílica del *p*-hidroxifenilacetato, por la reacción con hidroperóxido FAD. La especie hidroxilante es un "equivalente de OH^+" que se origina por la protonación del hidroxiperóxido FAD.

16.3 Alquilación y acilación de anillos aromáticos: la reacción de Friedel-Crafts

Entre las reacciones de sustitución electrofílica aromática más útiles en el laboratorio está la **alquilación**, la introducción de un grupo alquilo en el anillo de benceno; llamada **reacción de Friedel-Crafts** en honor a sus descubridores, se realiza al tratar el compuesto aromático con un cloruro de alquilo, RCl, en presencia de $AlCl_3$ para generar un carbocatión electrófilo, R^+. El cloruro de aluminio cataliza la reacción ayudando a disociar el halogenuro de alquilo de una manera muy similar a como el $FeBr_3$ cataliza las bromaciones aromáticas al polarizar el Br_2 **(sección 16.1)**; la pérdida del H^+ completa la reacción **(figura 16.7)**.

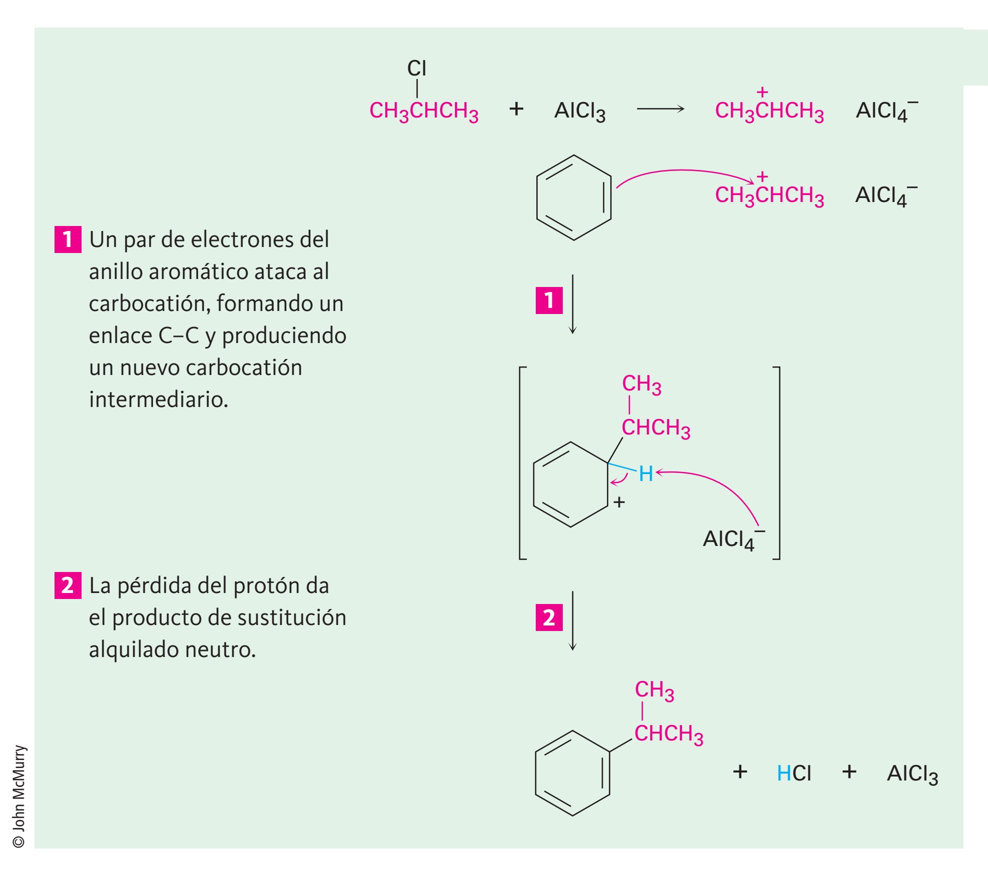


Figura 16.7 | **MECANISMO**

El mecanismo de la reacción de alquilación de Friedel-Crafts del benceno con 2-cloropropano para producir isopropilbenceno (cumeno). El electrófilo es un carbocatión, generado por la disociación asistida por $AlCl_3$ de un halogenuro de alquilo.

A pesar de su utilidad, la alquilación de Friedel-Crafts tiene varias limitaciones, entre otras cosas, sólo pueden utilizarse halogenuros de *alquilo*. Los halogenuros aromáticos (*arilo*) y los halogenuros vinílicos no reaccionan debido a que los carbocationes de arilo y vinílicos son muy altos en energía para formarse en las condiciones de Friedel-Crafts.

Un halogenuro de arilo Cl Cl **Un halogenuro vinílico**

No reacciona

Otra limitación es que las reacciones de Friedel-Crafts no tienen éxito en los anillos aromáticos, que están sustituidos por un grupo que sustrae poderosamente electrones como el carbonilo (C=O) o por un grupo amino básico que pueda ser protonado. En la siguiente sección veremos que de por sí la presencia de un grupo sustituyente en un anillo puede tener un efecto dramático en la reactividad subsecuente del anillo frente a una posterior sustitución electrofílica. Los anillos que contienen cualquiera de los sustituyentes listados en la **figura 16.8** no experimentan la alquilación de Friedel-Crafts.

Y + R—X $\xrightarrow{AlCl_3}$ ***No hay reacción*** donde Y = $—\overset{+}{N}R_3$, $—NO_2$, —CN, $—SO_3H$, —CHO, $—COCH_3$, $—CO_2H$, $—CO_2CH_3$ ($—NH_2$, —NHR, $—NR_2$)

Figura 16.8 Limitaciones en el sustrato aromático en las reacciones de Friedel-Crafts. No ocurre la reacción si el sustrato tiene un sustituyente que sustrae electrones o un grupo amino básico.

Una tercera limitación de la alquilación de Friedel-Crafts es que con frecuencia es difícil detener la reacción después de una sola sustitución. Una vez que el primer grupo alquilo está en el anillo, se facilita una segunda reacción de sustitución por razones que explicaremos en la siguiente sección. Por tanto, con frecuencia observamos la *polialquilación*. Por ejemplo, la reacción del benceno con 1 mol equivalente de 2-cloro-2-metilpropano genera *p*-di-*ter*-butilbenceno como el producto principal, junto con pequeñas cantidades de *ter*-butilbenceno y de benceno sin reaccionar; sólo se obtiene un alto rendimiento del producto de monoalquilación cuando se utiliza un gran exceso de benceno.

Una última limitación de la reacción de Friedel-Crafts es que a veces ocurre durante la reacción un rearreglo del carbocatión de alquilo electrófilo, en particular cuando se utiliza un halogenuro de alquilo primario; por ejemplo, el tratamiento del benceno con 1-clorobutano a 0 °C da aproximadamente una proporción de 2:1 del producto rearreglado (*sec*-butilo) y el no rearreglado (butilo).

Los rearreglos del carbocatión que acompañan a las reacciones de Friedel-Crafts son como los que acompañan a las adiciones electrofílicas de alquenos **(sección 7.11)**, y ocurren por desplazamiento de hidruro o por desplazamiento de alquilo; por ejemplo, el carbocatión butilo primario relativamente inestable producido por la reacción del 1-clorobutano con $AlCl_3$ se rearregla en el carbocatión butilo secundario más estable por el desplazamiento de un átomo de hidrogeno y su par de electrones (un ion hidruro, H:$^-$) del C2 al C1. De manera similar, la alquilación de benceno con 1-cloro-2,2-di-

metilpropano produce (1,1-dimetilpropil)benceno. El carbocatión primario formado inicialmente, se rearregla en un carbocatión terciario por desplazamiento de un grupo metilo y su par de electrones del C2 al C1.

$CH_3CH_2CH_2CH_2Cl$, $AlCl_3$

Benceno → **sec-Butilbenceno (65%)** + **Butilbenceno (35%)**

[$CH_3CH_2CHCH_2^+$ —Hidruro desplazado→ $CH_3CH_2\overset{+}{C}HCH_3$]

$(CH_3)_3CCH_2Cl$, $AlCl_3$

Benceno → **(1,1-Dimetilpropil)benceno**

[$(CH_3)_3C-CH_2^+$ —Alquilo desplazado→ $CH_3-\overset{+}{C}(CH_3)-CH_2CH_3$]

Al igual que un anillo aromático se alquila por la reacción con un cloruro de alquilo, se **acila** por la reacción con un cloruro de ácido carboxílico, RCOCl, en presencia de $AlCl_3$. Esto es, se sustituye un H por un **grupo acilo** (−COR) en el anillo aromático; por ejemplo, la reacción del benceno con cloruro de acetilo produce la cetona, acetofenona.

Benceno + **Cloruro de acetilo** —$AlCl_3$, 80 °C→ **Acetofenona (95%)**

El mecanismo de la reacción de acilación de Friedel-Crafts es similar al de la alquilación de Friedel-Crafts, y las mismas limitaciones en el sustrato aromático anotadas previamente en la figura 16.8 para la alquilación también se aplican a la acilación. El electrófilo reactivo es un catión acilo estabilizado por resonancia, generado por la reacción entre el cloruro de acilo y el $AlCl_3$ **(figura 16.9)**. Como indican las estructuras resonantes en la figura, se estabiliza un catión acilo por la interacción del orbital vacío en el carbono con el par de electrones no enlazado en el oxígeno vecino. Debido a esta estabilización, no ocurre el rearreglo del carbocatión durante la acilación.

Figura 16.9 El mecanismo de la reacción de acilación de Friedel-Crafts. El electrófilo es un catión acilo estabilizado por resonancia, cuyo mapa de potencial electrostático indica que **el carbono es el átomo más positivo**.

A diferencia de las sustituciones múltiples que ocurren con frecuencia en la alquilación de Friedel-Crafts, las acilaciones nunca ocurren más de una vez en un anillo, debido a que el acilbenceno producido es menos reactivo que la materia prima no acilada. En la siguiente sección explicaremos esta diferencia de reactividad.

Las acilaciones aromáticas ocurren en numerosas rutas biológicas, aunque por supuesto no está presente el $AlCl_3$ en los sistemas vivos para catalizar la reacción. En lugar de esto, por lo general el carbocatión electrófilo se forma por la disociación de un organodifosfato, como vimos en la **sección 11.6**. La disociación típicamente es asistida por la formación de un complejo con un catión metálico divalente como el Mg^{2+} al igual que un cloruro de alquilo es asistido por $AlCl_3$.

Un ejemplo de una reacción de Friedel-Crafts biológica ocurre durante la biosíntesis de la filoquinona, o vitamina K_1, el factor humano de coagulación de la sangre. La filoquinona se forma por la reacción del ácido 1,4-dihidroxinaftoico con difosfato de fitilo. Primero el difosfato de fitilo se disocia en un carbocatión alílico estabilizado por resonancia, el cual sustituye luego en el anillo aromático de la manera típica. Varias transformaciones posteriores conducen a la filoquinona **(figura 16.10)**.

Figura 16.10 La biosíntesis de la filoquinona (vitamina K_1) a partir del ácido 1,4-dihidroxinaftoico. El paso clave que une al carbono 20 de la cadena lateral del fitilo al anillo aromático es una reacción de sustitución electrofílica tipo Friedel-Crafts con un ion difosfato como grupo saliente.

Predicción del producto de un rearreglo del carbocatión

Ejemplo resuelto 16.1

La reacción de Friedel-Crafts del benceno con 2-cloro-3-metilbutano en presencia de $AlCl_3$ ocurre con un rearreglo del carbocatión. ¿Cuál es la estructura del producto?

Estrategia

La reacción de Friedel-Crafts involucra la formación inicial de un carbocatión, el cual puede rearreglarse por un desplazamiento de hidruro o por un desplazamiento de alquilo para dar un carbocatión más estable. Dibuje el carbocatión inicial, evalúe su estabilidad y vea si el desplazamiento de un ion hidruro o de un grupo alquilo de un carbono vecino resultará en el incremento de la estabilidad. En el ejemplo presente, el carbocatión inicial es uno secundario que puede arreglarse a un terciario más estable por un desplazamiento de hidruro.

Use este carbocatión terciario más estable para completar la reacción de Friedel-Crafts.

Solución

Benceno + H_3C–CH_2–$C^+(CH_3)$–CH_3 ⟶ C_6H_5–$C(CH_3)_2$–CH_2CH_3

Problema 16.5

¿Cuáles de los siguientes halogenuros de alquilo esperaría que experimenten la reacción Friedel-Crafts con rearreglo y cuáles sin él? Explique.

(a) CH_3CH_2Cl **(b)** $CH_3CH_2CH(Cl)CH_3$ **(c)** $CH_3CH_2CH_2Cl$
(d) $(CH_3)_3CCH_2Cl$ **(e)** Clorociclohexano

Problema 16.6

¿Cuál es el producto de monosustitución principal de la reacción de Friedel-Crafts del benceno con 1-cloro-2-metilpropano en presencia de $AlCl_3$?

Problema 16.7

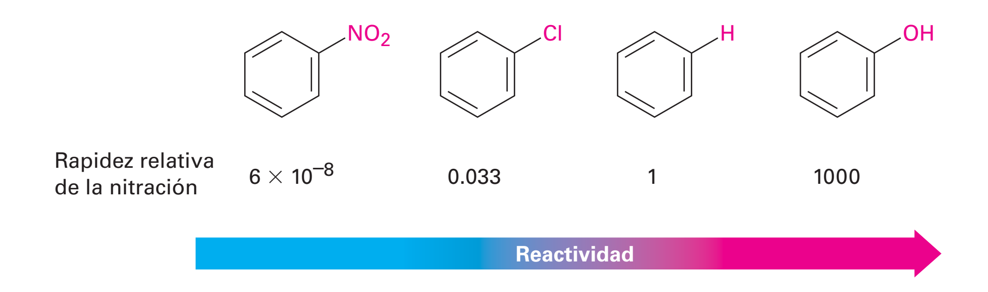
Identifique el cloruro de ácido carboxílico que podría utilizar en la reacción de acilación de Friedel-Crafts para preparar cada uno de los siguientes acilbencenos:

(a) **(b)**

16.4 Efectos de los sustituyentes en anillos aromáticos sustituidos

Sólo puede formarse un producto cuando ocurre una sustitución electrofílica en el benceno, ¿pero qué sucede si realizamos una reacción en un anillo aromático que ya tiene un sustituyente? Un sustituyente ya presente en el anillo tiene dos efectos.

- **Los sustituyentes afectan la *reactividad* del anillo aromático.** Algunos sustituyentes activan el anillo, haciéndolo más reactivo que el benceno, y algunos desactivan el anillo, haciéndolo menos reactivo que el benceno; por ejemplo, en la nitración aromática un sustituyente –OH hace al anillo 1000 veces más reactivo que el benceno, mientras que un sustituyente $-NO_2$ hace al anillo más de 10 millones de veces menos reactivo.



- **Los sustituyentes afectan la *orientación* de la reacción.** Con frecuencia los tres productos disustituidos posibles —orto, meta y para— no se forman en

cantidades iguales. En lugar de ello, la naturaleza del sustituyente ya presente en el anillo de benceno determina la posición de la segunda sustitución. Un grupo −OH dirige la sustitución hacia posiciones orto y para, por ejemplo, mientras que un grupo carbonilo, tal como el −COH dirige la sustitución principalmente hacia la posición meta. La tabla 16.1 enlista los resultados experimentales para la nitración de algunos bencenos sustituidos.

Tabla 16.1 **Orientación de la nitración en los bencenos sustituidos**

$$C_6H_5Y \xrightarrow[H_2SO_4,\ 25\ °C]{HNO_3} Y\text{-}C_6H_4\text{-}NO_2$$

	Producto (%) Orto	Meta	Para		Producto (%) Orto	Meta	Para
Desactivadores orientadores meta				Desactivadores orientadores orto y para			
$-\overset{+}{N}(CH_3)_3$	2	87	11	−F	13	1	86
$-NO_2$	7	91	2	−Cl	35	1	64
$-CO_2H$	22	76	2	−Br	43	1	56
−CN	17	81	2	−I	45	1	54
$-CO_2CH_3$	28	66	6	Activadores orto y para			
$-COCH_3$	26	72	2	$-CH_3$	63	3	34
−CHO	19	72	9	−OH	50	0	50
				$-NHCOCH_3$	19	2	79

Como se muestra en la **figura 16.11**, los sustituyentes pueden clasificarse en tres grupos: *activadores orientadores orto* y *para, desactivadores orientadores orto y para,* y *desactivadores orientadores meta*, no existen activadores orientadores meta. Observe cómo los efectos orientadores de los grupos se correlacionan con sus reactividades: todos los grupos orientadores meta son desactivadores, y la mayor parte de los grupos orientadores orto y para son activadores. Los halógenos son únicos en ser orientadores orto y para pero débilmente desactivadores.

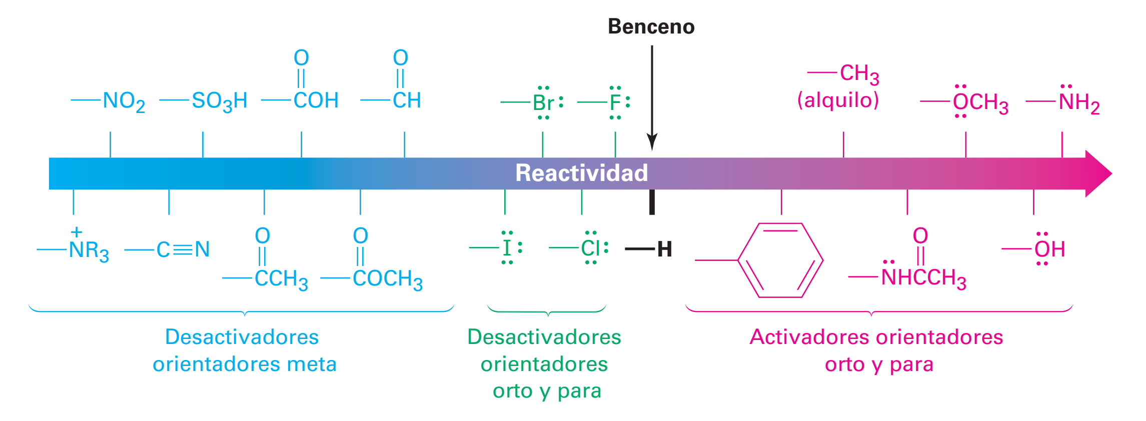


Figura 16.11 la clasificación de los efectos de los sustituyentes en la sustitución electrofílica aromática. Todos los grupos activadores son orientadores orto y para, y todos los grupos desactivadores diferentes a los halógenos son orientadores meta, y los halógenos son únicos en ser desactivadores pero orientadores orto y para.

Ejemplo resuelto 16.2 Predicción del producto de una reacción de sustitución electrofílica aromática

Prediga el producto principal de la sulfonación del tolueno.

Estrategia

Identifique el sustituyente presente en el anillo y decida si es orientador orto y para u orientador meta; de acuerdo con la figura 16.11, un sustituyente alquilo es orientador orto y para, así que la sulfonación del tolueno da principalmente una mezcla de ácido *o*-toluensulfónico y de ácido *p*-toluensulfónico.

Solución

CH_3 —(SO_3 / H_2SO_4)→ CH_3, SO_3H + HO_3S, CH_3

Tolueno **Ácido *o*-toluensulfónico** **Ácido *p*-toluensulfónico**

Problema 16.8

Clasifique los compuestos en cada uno de los siguientes grupos con respecto a su reactividad frente a la sustitución electrofílica:

(a) Nitrobenceno, tolueno fenol, benceno
(b) Fenol, benceno, clorobenceno, ácido benzoico
(c) Benceno, bromobenceno, benzaldehído, anilina

Problema 16.9

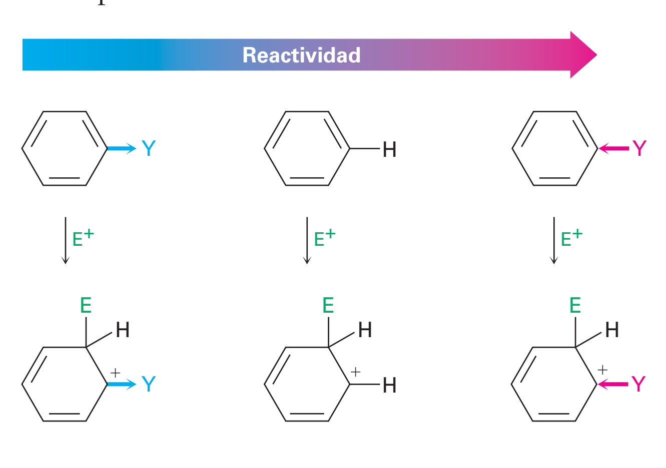
Prediga los productos principales de las siguientes reacciones:

(a) Nitración del bromobenceno
(b) Bromación del nitrobenceno
(c) Cloración del fenol
(d) Bromación de la anilina

16.5 Una explicación de los efectos de los sustituyentes

Activación y desactivación de los anillos aromáticos

¿Qué es lo que hace activador o desactivador a un grupo? La característica común de todos los grupos activadores es que *donan* electrones al anillo, por lo que lo hacen más rico en electrones, estabilizan el carbocatión intermediario y disminuyen la energía de activación para su formación. Por el contrario, la característica común de todos los grupos de desactivación es que se ceden electrones de los anillos, empobreciéndolos y desestabilizando al carbocatión intermediario además de aumentar la energía de activación para su formación.



Y sustrae electrones; el carbocatión intermediario es menos estable y el anillo es menos reactivo.

Y dona electrones; el carbocatión intermediario es más estable y el anillo es más reactivo.

Compare los mapas de potencial electrostático del benzaldehído (desactivado), del clorobenceno (débilmente desactivado) y del fenol (activado) con el del benceno. Como se muestra en la **figura 16.12**, el anillo es más positivo (amarillo-verde) cuando está presente un grupo sustractor de electrones como el −CHO o el −Cl y es más negativo (rojo) cuando está presente un grupo donador de electrones como el −OH.

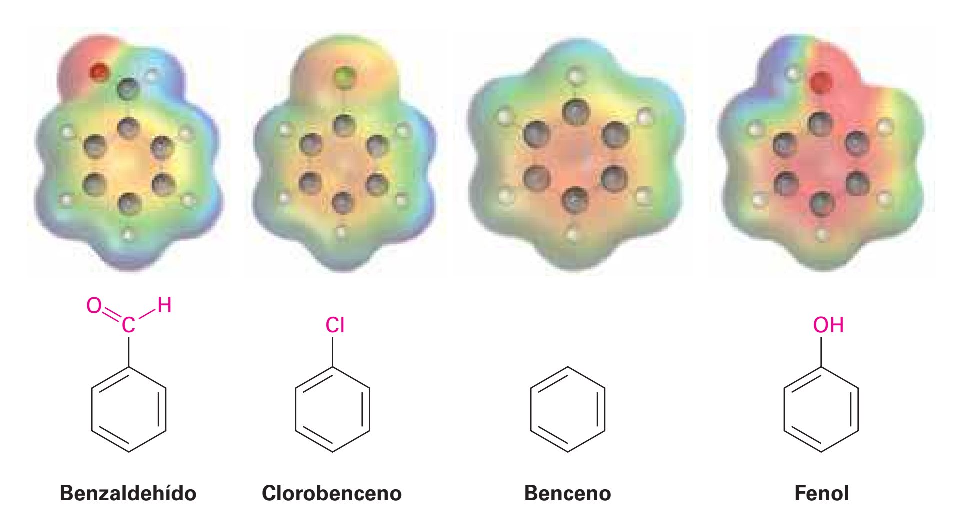


Figura 16.12 Los mapas de potencial electrostático del benceno y de varios bencenos sustituidos muestran que un grupo sustractor de electrones (−CHO o −Cl) hace al anillo más **pobre en electrones** (amarillo-verde), mientras que un grupo donador de electrones (−OH) hace al anillo más **rico en electrones**.

La sustracción o la donación de electrones por un grupo sustituyente son controladas por una interacción de los *efectos inductivos* y de los *efectos de resonancia*. Como vimos en la **sección 2.1**, un **efecto inductivo** es la sustracción o donación de electrones a través de un enlace σ debido a la electronegatividad. Los halógenos, los grupos hidroxilo, carbonilo, ciano y nitro, sustraen inductivamente electrones a través de un enlace σ uniendo el sustituyente a un anillo de benceno. El efecto es más pronunciado en los halobencenos y en los fenoles, en los que el átomo electronegativo está unido directamente al anillo, pero también es significativo en los compuestos carbonílicos, los nitrilos y los compuestos nitro, en los que el átomo electronegativo es removido desde más lejos. Por otro lado, los grupos alquilo donan inductivamente electrones, lo cual es el mismo efecto donante hiperconjugativo que ocasiona que los sustituyentes alquilo estabilicen a los alquenos **(sección 7.6)** y a los carbocationes **(sección 7.9)**.

δ+ δ− Cl   δ+ δ− OH   δ+ C=O δ−   δ+ C≡N δ−   δ+ N^+(=O δ−)O^-

Sustracción inductiva de electrones

δ− δ+ CH_3

Donación inductiva de electrones

Un **efecto de resonancia** es la sustracción o donación de electrones a través de un enlace π debido al traslape de un orbital *p* en el sustituyente con un orbital *p* en el anillo aromático. Por ejemplo, los sustituyentes carbonilo, ciano y nitro sustraen electrones del anillo aromático por resonancia. Los electrones π fluyen de los anillos a los sustituyentes, dejando una carga positiva en el anillo. Observe que los sustituyentes con un efecto de resonancia sustractor de electrones tienen la estructura general $-Y{=}Z$, donde el átomo Z es más electronegativo que Y.

Grupo con resonancia sustractor de electrones

Por el contrario, los sustituyentes halógeno, hidroxilo, alcoxilo (−OR) y amino donan electrones al anillo aromático por resonancia. Los electrones del par no enlazado fluyen de los sustituyentes al anillo, colocando una carga negativa en el anillo. Los sustituyentes con un efecto de resonancia donador de electrones tienen la estructura general −Ÿ, donde el átomo Y tiene un par de electrones disponible para donar al anillo.

Grupo con resonancia donador de electrones

Un punto más: los efectos inductivos y los efectos de resonancia no actúan necesariamente en la misma dirección; por ejemplo, los sustituyentes halógeno, hidroxilo, alcoxilo y amino tienen efectos inductivos sustractores de electrones debido a la

electronegatividad del átomo —X, —O o —N unido al anillo aromático, pero tienen efectos de resonancia donadores de electrones debido al par de electrones no enlazado en los mismos átomos —X, —O o —N. Cuando los dos efectos actúan en direcciones opuestas, domina el más fuerte de los dos. Por lo tanto, los sustituyentes hidroxilo, alcoxilo y amino son activadores debido a que su efecto de resonancia de donación de electrones es más fuerte y el efecto inductivo de donación es más débil. Los halógenos, sin embargo, son desactivadores debido a que su fuerte efecto inductivo atrayente de electrones pesa más que su débil efecto de resonancia donador de electrones.

Problema 16.10

Utilice la figura 16.11 para explicar por qué las alquilaciones de Friedel-Crafts dan con frecuencia la polisustitución, pero las acilaciones de Friedel-Crafts no.

$$C_6H_6 \xrightarrow[AlCl_3]{CH_3Cl} C_6H_5CH_3 + p\text{-}H_3C{-}C_6H_4{-}CH_3$$

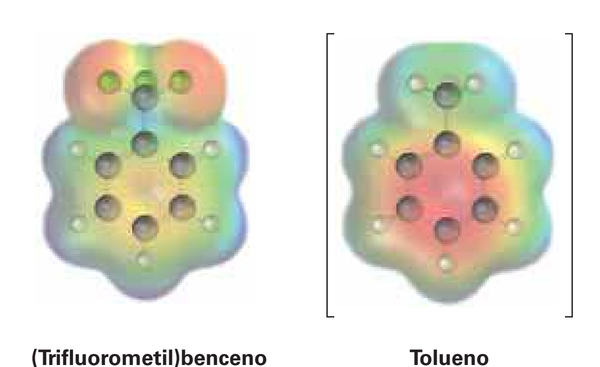
(Mezcla de productos)

$$C_6H_6 \xrightarrow[AlCl_3]{CH_3COCl} C_6H_5COCH_3$$

(Producto único)

Problema 16.11

Se muestra un mapa de potencial electrostático del (trifluorometil)benceno, $C_6H_5CF_3$. ¿Esperaría que el (trifluorometil)benceno sea más reactivo o menos reactivo que el tolueno frente a la sustitución electrofílica? Explique.



(Trifluorometil)benceno **Tolueno**

Activadores orientadores orto y para: grupos alquilo

Los efectos inductivos y de resonancia explican no sólo la reactividad sino también la orientación de las sustituciones aromáticas electrofílicas; por ejemplo; considere los grupos alquilo, los cuales tienen un efecto inductivo donador de electrones y son orientadores orto y para. En la **figura 16.13** se muestran los resultados de la nitración del tolueno.

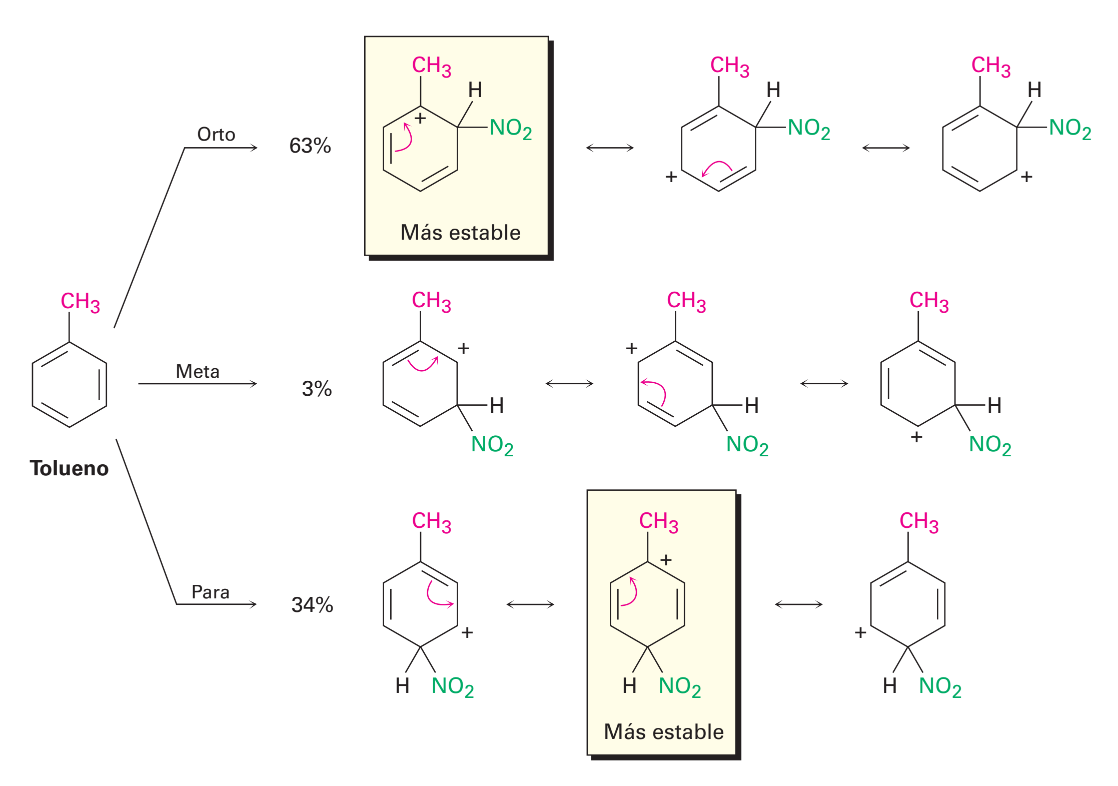


Figura 16.13 Los carbocationes intermediarios en la nitración del tolueno. Los intermediarios orto y para son más estables que el intermediario meta debido a que la carga positiva está en el carbono terciario en lugar de un carbono secundario.

La nitración del tolueno puede ocurrir en las posiciones orto, meta o para con respecto al grupo metilo, dando los tres carbocationes intermediarios mostrados en la figura 16.13. Los tres carbocationes intermediarios están estabilizados por resonancia, pero *los intermediarios orto y para están más estabilizados que el intermediario meta*. Para las reacciones orto y para, pero no para la reacción meta, una forma resonante coloca la carga positiva directamente en el carbono sustituido con el metilo, donde está en una posición terciaria y puede ser estabilizado por el efecto inductivo donador de electrones del grupo metilo; por tanto, los intermediarios orto y para son más bajos en energía que el intermediario meta y se forman más rápido.

Activadores orientadores orto y para: OH y NH_2

Los grupos hidroxilo, alcoxilo y amino también son activadores orto-para, pero por una razón distinta a la de los grupos alquilo. Como se describió antes en esta sección, los grupos hidroxilo, alcoxilo y amino tienen un poderoso efecto de resonancia donador de electrones que supera un débil efecto inductivo sustractor de electrones; por ejemplo, cuando se nitra el fenol la reacción puede ser orto, para o meta con respecto al grupo −OH dando el carbocatión intermediario mostrado en la **figura 16.14**. Los intermediarios orto y para son más estables que el intermediario meta porque tienen más formas de resonancia, incluyendo una forma particularmente favorable que permite que la carga positiva sea estabilizada por donación de electrones del átomo de oxígeno sustituyente. El intermediario de la reacción meta no tiene esa estabilización.

Figura 16.14 Los carbocationes intermediarios en la nitración del fenol. Los intermediarios orto y para son más estables que el intermediario meta debido a que tienen más formas resonantes, incluyendo una particularmente favorable que implica la donación de un electrón del átomo de oxígeno.

Problema 16.12

La acetanilida es menos reactiva que la anilina frente a la sustitución electrofílica. Explique.

Acetanilida

Desactivadores y orientadores orto y para: halógenos

Los halógenos son desactivadores debido a que su poderoso efecto inductivo sustractor de electrones supera su débil efecto de resonancia donador de electrones. Aunque débil, ese efecto de resonancia donador de electrones sólo se siente en las posiciones orto y para y no en la posición meta **(figura 16.15)**; por tanto, un sustituyente halógeno puede estabilizar la carga positiva del carbocatión intermediario de la reacción orto y para en la misma manera que pueden hacerlo los sustituyentes hidroxilo y amino. Sin embargo, el intermediario meta no tiene tal estabilización y por lo tanto se forma más lentamente.

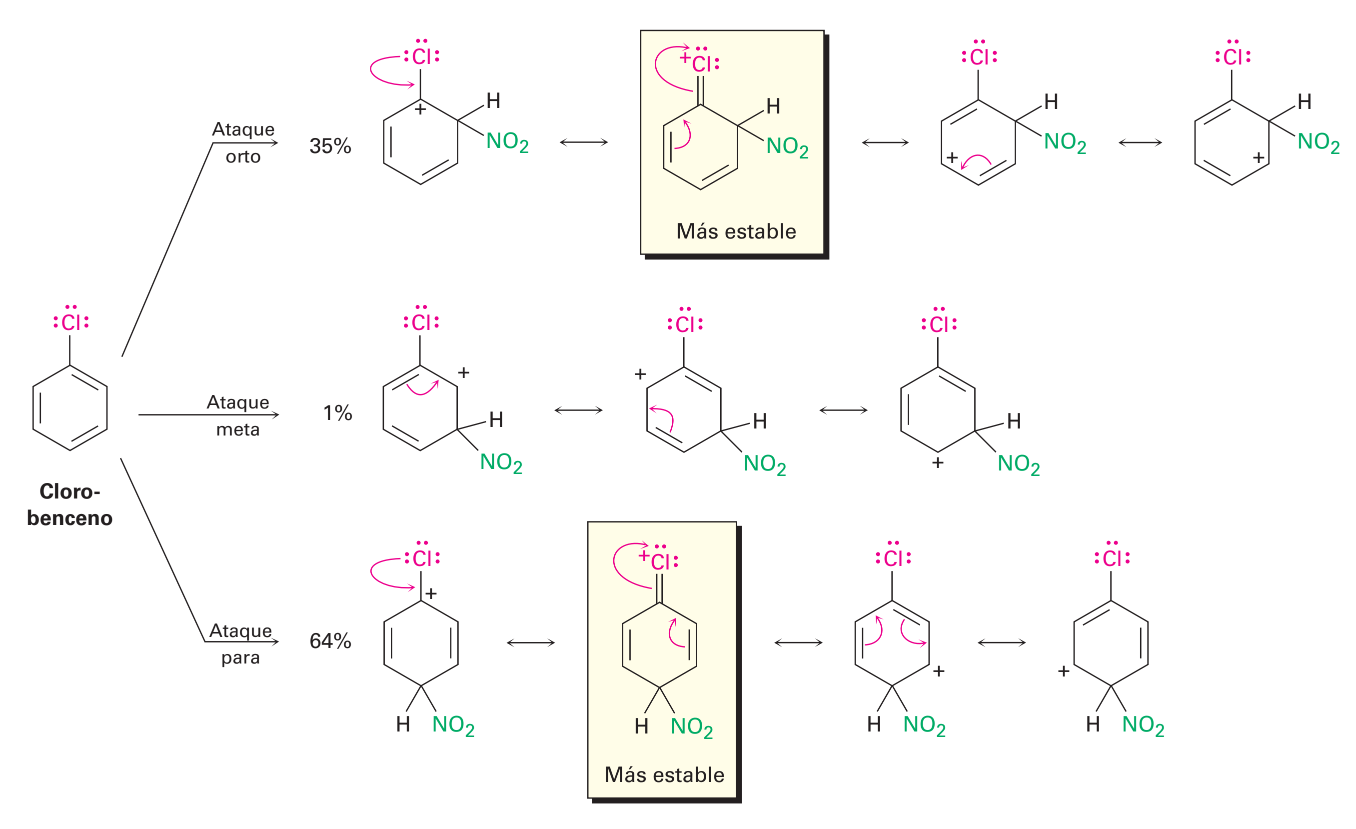


Figura 16.15 Los carbocationes intermediarios en la nitración del clorobenceno. Los intermediarios orto y para son más estables que el intermediario meta debido a la donación de electrones del par de electrones no enlazado del halógeno.

Observe otra vez que los halógenos, los grupos hidroxilo, alcoxilo y amino sustraen inductivamente electrones y donan electrones por resonancia. Los halógenos tienen un poderoso efecto inductivo sustractor de electrones pero un débil efecto de resonancia donador de electrones y, por tanto, son desactivadores. Los grupos hidroxilo, alcoxilo y amino tienen un débil efecto inductivo sustractor de electrones pero un poderoso efecto de resonancia donador de electrones y por lo tanto son activadores; sin embargo, todos son orientadores orto y para debido al par de electrones no enlazado en el átomo unido al anillo aromático.

Desactivadores orientadores meta

La influencia de los sustituyentes orientadores meta, se puede explicar con el mismo tipo de argumentos utilizados para los orientadores orto y para. Por ejemplo, observe la nitración del benzaldehído **(figura 16.16)**. De los tres posibles carbocationes intermedios, el intermediario meta tiene tres formas de resonancia favorable, pero los intermediarios orto y para sólo tienen dos. En los intermediarios orto y para, la tercera forma de resonancia es desfavorable, ya que coloca la carga positiva directamente sobre el carbono que lleva el grupo aldehído, donde son afectados por una interacción repulsiva con el átomo de carbono polarizado positivamente del grupo C=O. Por lo tanto, el intermediario meta es más favorecido y se forma más rápido que los intermediarios orto y para.

Figura 16.16 Carbocationes intermedios en la nitración del benzaldehído. Los intermediarios orto y para son menos estables que el intermediario meta. Éste es más favorable que los intermediarios orto y para, ya que tiene tres formas de resonancia favorable en lugar de dos.

En general, cualquier sustituyente que tiene un átomo polarizado positivamente ($\delta+$) directamente unido al anillo hará desfavorable a una de las formas de resonancia de los intermediarios orto y para y por lo tanto actuará como director meta.

Problema 16.13

Dibuje las estructuras resonantes para los intermediarios de la reacción de un electrófilo en las posiciones orto, meta y para del nitrobenceno. ¿Cuáles intermediarios son los más estables?

IDEAS *clave*

Pruebe sus conocimientos de las Ideas clave, respondiendo los ejercicios al final del capítulo marcados con ▲.

Un resumen de los efectos de los sustituyentes en la sustitución aromática

En la tabla 16.2 se muestra un resumen de los efectos activadores y orientadores de los sustituyentes en la sustitución electrofílica aromática.

Tabla 16.2 Efectos de los sustituyentes en la sustitución electrofílica aromática

Sustituyente	Reactividad	Efecto orientador	Efecto inductivo	Efecto de resonancia
$-CH_3$	Activador	Orto, para	Donante débil	—
$-OH$, $-NH_2$	Activador	Orto, para	Sustractor débil	Donante fuerte
$-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$	Desactivador	Orto, para	Sustractor fuerte	Donante débil
$-NO_2$, $-CN$, $-CHO$, $-CO_2R$, $-COR$, $-CO_2H$	Desactivador	Meta	Sustractor fuerte	Sustractor fuerte

16.6 Bencenos trisustituidos: aditividad de efectos

La sustitución electrofílica de un anillo de benceno disustituido está regida por los mismos efectos de resonancia e inductivos que afectan a los anillos monosustituidos. La única diferencia es que ahora es necesario considerar los efectos aditivos de los dos grupos diferentes. En la práctica, eso no es tan difícil como suena; por lo regular son suficientes tres reglas.

1. Si los efectos orientadores de los dos grupos se refuerzan entre sí, la situación es sencilla; por ejemplo, en el *p*-nitrotolueno el metilo y el grupo nitro orientan la sustitución posterior a la misma posición (orto respecto al metilo = meta respecto al nitro). Por tanto, se forma un solo producto en la sustitución electrofílica.

CH_3 orientado aquí. NO_2 orientado aquí. — CH_3 orientado aquí. NO_2 orientado aquí.

$\xrightarrow[FeBr_3]{Br_2}$

p-Nitrotolueno → **2-Bromo-4-nitrotolueno**

2. Si los efectos orientadores de los dos grupos son opuestos entre sí, el grupo activador más poderoso tiene la influencia dominante, pero con frecuencia resultan mezclas de productos. Por ejemplo, la bromación del *p*-metilfenol produce principalmente 2-bromo-4-metilfenol debido a que el −OH es un activador más poderoso que el $-CH_3$.

OH orientado aquí. — OH orientado aquí.
CH_3 orientado aquí. — CH_3 orientado aquí.

$\xrightarrow[H_2SO_4]{HNO_3}$

p-Metilfenol → **4-Metil-2-nitrofenol**

3. Rara vez ocurre la sustitución posterior entre los dos grupos en un compuesto meta disustituido debido a que este sitio está muy impedido. Por tanto, los anillos aromáticos con tres sustituyentes adyacentes deben prepararse por alguna otra ruta, por lo general por la sustitución de un compuesto orto disustituido.

Muy impedido

$\xrightarrow[FeCl_3]{Cl_2}$

m-Clorotolueno → **3,4-Diclorotolueno** + **2,5-Diclorotolueno** [***NO* se forma**]

Pero:

$\xrightarrow[FeCl_3]{Cl_2}$

o-Nitrotolueno → **2-Cloro-6-nitrotolueno** + **4-Cloro-2-nitrotolueno**

Predicción del producto de sustitución en un benceno disustituido

Ejemplo resuelto 16.3

¿Qué producto esperaría de la bromación del ácido *p*-metilbenzoico?

Estrategia

Identifique los dos sustituyentes presentes en el anillo, decida el efecto orientador de cada uno y, si es necesario, decida cuál sustituyente es el activador más poderoso. En el caso presente, el grupo carboxilo ($-CO_2H$) es un orientador meta y el grupo metilo es un orientador orto y para. Ambos grupos orientan la bromación a la posición al lado del grupo metilo, produciendo ácido 3-bromo-4-metilbenzoico.

Solución

HO_2C–C₆H₄–CH_3 + Br_2 $\xrightarrow{FeBr_3}$ HO_2C–C₆H₃(Br)–CH_3

Ácido *p*-metilbenzoico → **Ácido 3-bromo-4-metilbenzoico**

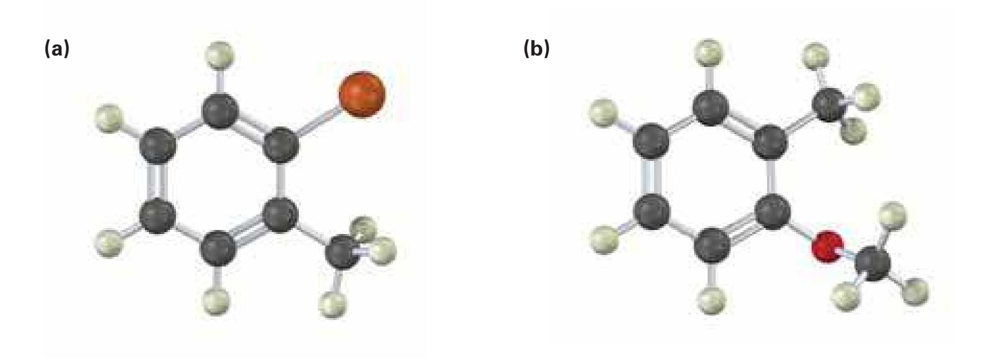
Problema 16.14

¿En qué posición esperaría que ocurra la sustitución electrofílica en cada una de las siguientes sustancias?

(a) (OCH_3, Br en meta) **(b)** (NH_2, Br en orto) **(c)** (NO_2, Cl en orto)

Problema 16.15

Muestre el (los) producto(s) principal(es) de la reacción de las siguientes sustancias con (1) CH_3CH_2Cl, $AlCl_3$ y (2) HNO_3, H_2SO_4.



16.7 Sustitución nucleofílica aromática

Aunque las reacciones de sustitución aromática ocurren por un mecanismo *electrofílico*, los halogenuros de arilo que tienen sustituyentes atractores (o sustractores) de electrones también pueden experimentar reacciones de sustitución *nucleofílica*; por ejemplo, el 2,4,6-trinitroclorobenceno reacciona con NaOH acuoso a temperatura ambiente para dar 2,4,6-trinitrofenol. El nucleófilo OH^- ha sustituido al Cl^-.

1. ^{-}OH
2. H_3O^+

2,4,6-Trinitroclorobenceno → **2,4,6-Trinitrofenol (100%)** + Cl^-

A pesar de que la **sustitución nucleofílica aromática** es mucho menos común que la sustitución electrofílica tiene ciertos usos. Uno de tales usos es la reacción de las proteínas con 2,4-dinitrofluorobenceno, conocido como *reactivo de Sanger,* para adherir una "etiqueta" al grupo terminal NH_2 del aminoácido en uno de los extremos de la cadena proteínica.

2,4-Dinitro-fluorobenceno + **Una proteína** → **Una proteína etiquetada**

Aunque la reacción parece superficialmente similar a las reacciones de sustitución nucleofílica S_N1 y S_N2 de los halogenuros de alquilo estudiadas en el capítulo 11, debe ser diferente puesto que los halogenuros de arilo son inertes a las condiciones de S_N1 y S_N2. Las reacciones S_N1 no ocurren con halogenuros de arilo debido a que la disociación del halogenuro es energéticamente desfavorable debido a la inestabilidad del catión arilo potencial producido. Las reacciones S_N2 no ocurren con los halogenuros de arilo debido a que el carbono halosustituido del anillo aromático está protegido estéricamente de la aproximación lateral. Para que un nucleófilo reaccione con un halogenuro de arilo, tendría que aproximarse directamente a través del anillo e invertir la estereoquímica del anillo de carbono aromático, una imposibilidad geométrica.

Orbital sp^2
(catión inestable)

La reacción de disociación no ocurre debido a que el catión arilo es inestable; por tanto, no hay reacción S_N1.

El desplazamiento lateral está bloqueado estéricamente, por tanto, no hay reacción S_N2.

Las sustituciones nucleofílicas en un anillo aromático proceden por el mecanismo mostrado en la **figura 16.17**. El nucleófilo primero se adiciona al halogenuro de arilo deficiente electrónicamente, formando un intermediario estabilizado por resonancia

cargado negativamente llamado *complejo de Meisenheimer*. El ion halogenuro se elimina en el segundo paso.

Figura 16.17 | **MECANISMO**

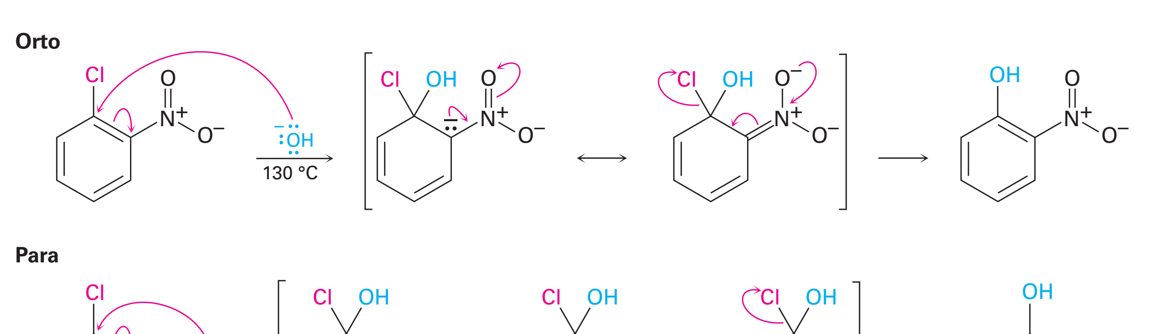
El mecanismo de la sustitución nucleofílica aromática. La reacción ocurre en dos pasos e involucra un carbanión intermediario estabilizado por resonancia.

1 Ocurre la adición nucleofílica del ion hidróxido al anillo aromático pobre en electrones, produciendo un carbanión intermediario estabilizado.

2 El carbanión intermediario experimenta la eliminación del ion cloruro en un segundo paso para dar el producto de sustitución.

La sustitución nucleofílica aromática sólo ocurre si el anillo aromático tiene un sustituyente atractor de electrones en una posición orto o para con respecto al grupo saliente para estabilizar el anión intermediario a través de la resonancia **(figura 16.18)**; un sustituyente meta no ofrece tal estabilización por resonancia. Por tanto, el *p*-cloronitrobenceno y el *o*-cloronitrobenceno reaccionan con el ion hidróxido a 130 °C para generar productos de sustitución, pero el *m*-cloronitrobenceno es inerte al OH^-.

Orto



Para

Meta

NO se forma

Figura 16.18 La sustitución nucleofílica aromática de los nitroclorobencenos. Sólo en los intermediarios orto y para se estabiliza la carga negativa por una interacción de resonancia con el grupo nitro, así que sólo los isómeros orto y para experimentan la reacción.

Nótese las diferencias entre las sustituciones electrofílicas y nucleofílicas aromáticas. Las sustituciones electrofílicas se favorecen por los sustituyentes *donadores* de electrones, los cuales estabilizan al carbocatión intermediario, mientras que las sustituciones nucleofílicas se favorecen por los sustituyentes *atractores* de electrones, los cuales estabilizan un carbanión intermediario. Los grupos atractores de electrones que *desactivan* anillos para la sustitución electrofílica (nitro, carbonilo, ciano, etc.) los *activan* para una sustitución nucleofílica. Lo que es más, estos grupos son orientadores meta en la sustitución electrofílica, pero son orientadores orto-para en la sustitución nucleofílica. Además, las sustituciones electrofílicas reemplazan el hidrógeno en el anillo, mientras que las sustituciones nucleofílicas reemplazan un grupo saliente, por lo general al ion halogenuro.

Problema 16.16

El herbicida oxifluorfeno puede prepararse por la reacción entre un fenol y un fluoruro de arilo. Proponga un mecanismo.

Oxifluorfeno

16.8 Bencino

Los halobencenos sin sustituyentes atractores de electrones no reaccionan con los nucleófilos en la mayor parte de las condiciones, sin embargo a temperatura y presión altas aun el clorobenceno puede forzarse a reaccionar. Los químicos en la compañía Dow Chemical descubrieron en 1928 que el fenol puede prepararse en gran escala industrial por el tratamiento de clorobenceno con NaOH acuoso diluido a 340 °C a 170 atm de presión.

Clorobenceno **Fenol**

Una reacción de sustitución similar ocurre con otras bases fuertes, por ejemplo, el tratamiento del bromobenceno con amiduro de potasio (KNH_2) en NH_3 líquido como disolvente da anilina. Sin embargo, curiosamente cuando se utiliza el bromobenceno marcado con el ^{14}C radiactivo en la posición C1, el producto de sustitución tiene

cantidades iguales de la marca en C1 y C2, lo que implica la presencia de un intermediario de reacción simétrico en el que C1 y C2 son equivalentes.

K^+ $^-NH_2$, NH_3 →

NH_2 + NH_2

50 : 50

Bromobenceno **Anilina**

Evidencia mecanística adicional viene de experimentos de captura. Cuando se trata el bromobenceno con KNH_2 en presencia de un dieno conjugado como el furano, ocurre una reacción de Diels-Alder **(sección 14.4)**, lo que implica que el intermediario simétrico es un **bencino**, formado por la eliminación de HBr del bromobenceno. El bencino es demasiado reactivo para aislarse como un compuesto puro pero, en presencia de agua, ocurre la adición para dar fenol. En presencia de un dieno, ocurre la cicloadición de Diels-Alder.

Cl, $^-$:ÖH, H

−HCl, eliminación →

H_2O, adición →

OH

Clorobenceno **Bencino** **Fenol**

Br, $:\ddot{N}H_2^-$, NH_3, (−HBr) →

NH_3 →

NH_2 + NH_2

50% 50%

Bromobenceno **Bencino (simétrico)** **Anilina**

La estructura electrónica del bencino, que se muestra en la **figura 16.19**, es la de un alquino altamente distorsionado. Aunque un enlace triple de alquino típico utiliza átomos de carbono con hibridación *sp*. Además, el enlace triple de alquino típico tiene dos enlaces π mutuamente perpendiculares formados por el traslape *p*-*p*, pero el enlace triple del bencino tiene un enlace π formado por el traslape *p*-*p* y un enlace π formado por el traslape sp^2-sp^2. El último enlace π está en el plano del anilo y es muy débil.

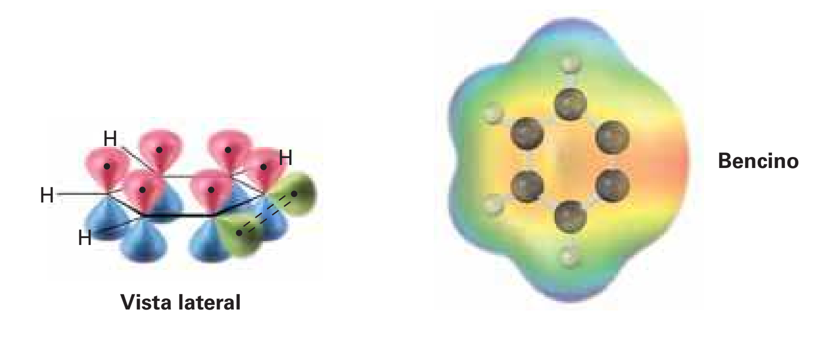


Figura 16.19 Una imagen del orbital y el mapa de potencial electrostático del bencino. Los carbonos del bencino tienen hibridación sp^2 y el "tercer" enlace resulta del traslape débil de los dos orbitales sp^2 adyacentes.

Problema 16.17

El tratamiento del *p*-bromotolueno con NaOH a 300 °C genera una mezcla de *dos* productos, pero el tratamiento del *m*-bromotolueno con NaOH genera una mezcla de *tres* productos. Explique.

16.9 Oxidación de compuestos aromáticos

Oxidación de cadenas laterales de alquilo

A pesar de su insaturación, el anillo de benceno es inerte a los agentes oxidantes fuertes como el $KMnO_4$ y el $Na_2Cr_2O_7$, reactivos que rompen los enlaces carbono-carbono en los alquenos **(sección 8.8)**. Sin embargo, resulta que la presencia del anillo aromático tiene un efecto dramático en las cadenas laterales de alquilo, las cuales reaccionan rápidamente con los agentes oxidantes y se convierten en grupos carboxilos, $-CO_2H$. El efecto neto es la conversión de un alquilbenceno en un ácido benzoico, Ar−R → Ar−CO_2H. Como ejemplo, el butilbenceno es oxidado por $KMnO_4$ acuoso para dar ácido benzoico.

Butilbenceno **Ácido benzoico (85%)**

Una oxidación similar se emplea industrialmente para la preparación del ácido tereftálico utilizado en la producción de fibras de poliéster. En el mundo se producen aproximadamente 20 millones de toneladas por año de ácido tereftálico por oxidación de *p*-xileno, utilizando aire como oxidante y sales de Co(III) como catalizador.

***p*-Xileno** **Ácido tereftálico**

El mecanismo de oxidación de la cadena lateral es complejo e involucra la reacción de los enlaces C−H en la posición contigua al anillo aromático para formar radicales bencílicos intermediarios; sin embargo, el *ter*-butilbenceno no tiene hidrógenos bencílicos y por lo tanto es inerte.

***ter*-Butilbenceno**

Oxidaciones de la cadena lateral análogas ocurren en varias rutas biosintéticas, por ejemplo, el neurotransmisor norepinefrina se biosintetiza a partir de la dopamina por una reacción de hidroxilación bencílica. El proceso es catalizado por la enzima dopamina β-monooxigenasa que contiene cobre y ocurre por un mecanismo de radicales. La especie de cobre-oxígeno en la enzima primero abstrae el hidrógeno bencílico *pro*-R para dar un radical y luego se transfiere un hidroxilo del cobre al carbono.

Dopamina **Norepinefrina**

Problema 16.18

¿Qué productos aromáticos obtendría de la oxidación con $KMnO_4$ de las siguientes sustancias?

Bromación de las cadenas laterales en alquilbencenos

La bromación de la cadena lateral en la posición bencílica ocurre cuando se trata un alquilbenceno con *N*-bromosuccinimida (NBS); por ejemplo, el propilbenceno da (1-bromopropil)benceno con un rendimiento de 97% en la reacción con NBS en presencia de peróxido de benzoilo, $(PhCO_2)_2$, como iniciador radical; la bromación ocurre exclusivamente en la posición bencílica cercana al anillo aromático y no da una mezcla de productos.

Propilbenceno **(1-Bromopropil)benceno (97%)**

El mecanismo de la bromación bencílica es similar al explicado en la **sección 10.3** para la bromación alílica de alquenos. La abstracción de un átomo de hidrógeno bencílico genera primero un radical bencílico intermediario, el cual reacciona con Br_2 en la segunda etapa resultando en un producto y un radical Br· que regresa el ciclo dentro

de la reacción para continuar la cadena. El Br_2 necesario para la reacción con el radical bencílico se produce por una reacción concurrente del HBr con NBS en la tercera etapa.

La reacción ocurre exclusivamente en la posición bencílica debido a que el radical bencílico intermediario es estabilizado por resonancia. La **figura 16.20** muestra cómo es estabilizado el radical bencilo por el traslape de su orbital *p* con el sistema electrónico π del anillo.

Figura 16.20 Un radical bencílico estabilizado por resonancia. La superficie de densidad de espín muestra que el **electrón sin aparear** es compartido por los carbonos orto y para del anillo.

Problema 16.19

Refiérase a la tabla 6.3 en la página 204 para una idea cuantitativa de la estabilidad del radical bencilo. ¿Por cuánto es más estable (en kJ/mol) el radical bencilo que un radical alquilo primario? ¿Cómo se compara en estabilidad un radical bencilo con un radical alilo?

Problema 16.20

El estireno, el alquenilbenceno más sencillo, se prepara comercialmente para utilizarse en la fabricación de plásticos por la deshidrogenación catalítica del etilbenceno. ¿Cómo podría preparar el estireno a partir del benceno utilizando las reacciones que ha estudiado?

Estireno

16.10 Reducción de compuestos aromáticos

Hidrogenación catalítica de anillos aromáticos

Al igual que por lo general los anillos aromáticos son inertes a la oxidación, también son inertes a la hidrogenación catalítica en condiciones que reducen los enlaces dobles típicos de alquenos. Como resultado, es posible reducir selectivamente un enlace doble de alqueno en presencia de un anillo aromático. Por ejemplo, la 4-fenil-3-buten-2-ona se reduce a 4-fenil-2-butanona a temperatura ambiente y presión atmosférica utilizando un catalizador de paladio; no se afecta el anillo del benceno ni el grupo carbonilo de la cetona.

O
H_2, Pd
Etanol
O

4-Fenil-3-buten-2-ona

4-Fenil-2-butanona (100%)

Para hidrogenar un anillo aromático es necesario utilizar un catalizador de platino con hidrógeno gaseoso a varios cientos de atmósferas de presión o utilizar un catalizador más efectivo como el rodio sobre carbono. En estas condiciones, los anillos aromáticos se convierten en ciclohexanos; por ejemplo, el *o*-xileno produce el 1,2-dimetilciclohexano y el 4-*ter*-butilfenol da el 4-*ter*-butilciclohexanol.

CH_3
CH_3
H_2, Pt; etanol
130 atm, 25 °C
CH_3
H
H
CH_3

***o*-Xileno**

***cis*-1,2-Dimetil-ciclohexano**

H_3C CH_3
C
CH_3
HO
H_2, Rh/C; etanol
1 atm, 25 °C
H_3C CH_3
C
CH_3
H
HO
H

4-*ter*-Butilfenol

***cis*-4-*ter*-Butil-ciclohexano**

Reducción de aril alquil cetonas

Al igual que un anillo aromático activa un C—H vecino (bencílico) frente a la oxidación, también activa un grupo carbonilo bencílico vecino frente a la reducción; por lo tanto, una aril alquil cetona preparada por la acilación de Friedel-Crafts de un anillo aromático puede convertirse en un alquilbenceno por hidrogenación catalítica sobre un catalizador de paladio; por ejemplo, la propiofenona se reduce a propilbenceno por hidrogenación catalítica. Dado que el efecto neto de la acilación de Friedel-Crafts seguida por la reducción es la preparación de un alquilbenceno primario, esta secuencia de reacciones en dos etapas hace posible superar los problemas de rearreglo del

carbocatión asociados con la alquilación directa de Friedel-Crafts utilizando un halogenuro de alquilo primario **(sección 16.3)**.

CH_3CH_2CCl (C=O), $AlCl_3$ → **Propiofenona (95%)** → H_2/Pd → **Propilbenceno (100%)**

$CH_3CH_2CH_2Cl$, $AlCl_3$ → **Propilbenceno** + **Isopropilbenceno**

Mezcla de dos productos

La conversión de un grupo carbonilo en un grupo metileno ($C{=}O \rightarrow CH_2$) por hidrogenación catalítica se limita a las aril alquil cetonas; las dialquil cetonas no se reducen en estas condiciones. Además, la reducción catalítica de las aril alquil cetonas no es compatible con la presencia de un sustituyente nitro en el anillo aromático debido a que un grupo nitro se reduce a un grupo amino en las condiciones de la reacción. En la **sección 19.9** veremos un método más general para reducir todos los grupos carbonilo de las cetonas para producir alcanos.

***m*-Nitroacetofenona** → H_2, Pd/C, Etanol → ***m*-Etilanilina**

Problema 16.21

¿Cómo prepararía difenilmetano, $(Ph)_2CH_2$, a partir de benceno y un cloruro de ácido?

16.11 Síntesis de bencenos polisustituidos

Una de las formas más seguras para aprender química orgánica es resolver problemas de síntesis. La habilidad para planear una síntesis multipasos exitosa de una molécula compleja requiere de un conocimiento trabajado de los usos y limitaciones de muchísimas reacciones orgánicas. No sólo debemos saber *cuáles* reacciones utilizar, sino también *cuándo* utilizarlas debido a que el orden en que las reacciones se llevan a cabo con frecuencia es crítico para el éxito del esquema general.

La habilidad para planear una secuencia de reacciones en el orden correcto es particularmente valiosa en la síntesis de anillos aromáticos sustituidos, donde la introducción de un nuevo sustituyente es fuertemente afectada por los efectos orientadores de los otros sustituyentes; por tanto, la planeación de la síntesis de los compuestos

aromáticos sustituidos es una excelente forma de ganar confianza utilizando las varias reacciones aprendidas en los pocos capítulos anteriores.

Durante nuestra explicación previa de las estrategias para la resolución de problemas de síntesis en la **sección 9.9**, dijimos que por lo general es mejor resolver un problema hacia atrás, o *retrosintéticamente*. Observe la molécula objetivo y pregúntese: "¿Cuál es un precursor inmediato de este compuesto?" Escoja una respuesta probable y continúe trabajando hacia atrás, un paso a la vez, hasta llegar a una materia prima sencilla. Tratemos algunos ejemplos.

Síntesis de un benceno polisustituido

Ejemplo resuelto 16.4

Diseñe un esquema para sintetizar el 4-bromo-2-nitrotolueno a partir del benceno

Estrategia

Dibuje la molécula objetivo, identifique los sustituyentes y recuerde cómo puede introducirse por separado cada grupo, luego planee de forma retrosintética.

CH_3 Br NO_2

4-Bromo-2-nitrotolueno

Los tres sustituyentes en el anillo son un bromo, un grupo metilo y un grupo nitro. Un bromo puede introducirse por la bromación con $Br_2/FeBr_3$, un grupo metilo puede introducirse por la alquilación de Friedel-Crafts con $CH_3Cl/AlCl_3$ y un grupo nitro puede introducirse por la nitración con HNO_3/H_2SO_4.

Solución

Pregúntese usted mismo, "¿cuál es el precursor inmediato del objetivo?". La etapa final involucrará la introducción de uno de los tres grupos —bromo, metilo o nitro— así que tenemos que considerar las tres posibilidades. De las tres, puede utilizarse la bromación del *o*-nitrotolueno debido a que el grupo metilo activador domina al grupo nitro desactivador y dirige la bromación a la posición correcta. Desafortunadamente, se formaría una mezcla de isómeros como producto; no puede utilizarse como etapa final la reacción de Friedel-Crafts debido a que no funciona en un benceno sustituido por nitro (fuertemente desactivado). El precursor óptimo del producto deseado probablemente es el *p*-bromotolueno, el cual puede nitrar en posición orto respecto al grupo metilo activador para dar un solo producto.

CH_3 NO_2

***o*-Nitrotolueno**
Este anillo dará una mezcla de isómeros en la bromación.

Br NO_2

***m*-Bromonitrobenceno**
Este anillo desactivado no experimentará una reacción de Friedel-Crafts.

CH_3 Br

***p*-Bromotolueno**
Este anillo dará únicamente el isómero deseado en la nitración.

Br_2 $FeBr_3$

HNO_3 H_2SO_4

CH_3 Br NO_2

4-Bromo-2-nitrotolueno

Después pregúntese: "¿cuál es un precursor inmediato del *p*-bromotolueno?". Quizás el tolueno es un precursor inmediato debido a que el grupo metilo dirigirá la bromación a las posiciones orto y para. De manera alternativa, el bromobenceno podría ser un precursor inmediato debido a que puede realizar una metilación de Friedel-Crafts y obtener una mezcla de productos orto y para. Ambas respuestas son satisfactorias, aunque también conducirán a una mezcla de productos que tendrían que separarse.

CH_3 — $\xrightarrow[FeBr_3]{Br_2}$ — Br, CH_3 — $\xleftarrow[AlCl_3]{CH_3Cl}$ — Br

Tolueno **p-Bromotolueno (+ isómero orto)** **Bromobenceno**

"¿Cuál es un precursor inmediato del tolueno?" El benceno, el cual puede metilarse en una reacción de Friedel-Crafts; de manera alterna, "¿cuál es el precursor inmediato del bromobenceno?". El benceno, el cual puede bromarse.

El análisis retrosintético ha suministrado dos rutas válidas del benceno al 4-bromo-2-nitrotolueno.

Benceno $\xrightarrow[AlCl_3]{CH_3Cl}$ **Tolueno** $\xrightarrow[FeBr_3]{Br_2}$ **p-Bromotolueno** $\xrightarrow[H_2SO_4]{HNO_3}$ **4-Bromo-2-nitrotolueno**

Benceno $\xrightarrow[FeBr_3]{Br_2}$ **Bromobenceno** $\xrightarrow[AlCl_3]{CH_3Cl}$ **p-Bromotolueno**

Ejemplo resuelto 16.5 Síntesis de un benceno polisustituido

Sintetice el ácido 4-cloro-2-propilbencensulfónico a partir del benceno.

Estrategia

Dibuje la molécula objetivo, identifique sus sustituyentes y recuerde cómo puede introducirse cada uno de los tres, luego planee de forma retrosintética.

SO_3H, Cl, $CH_2CH_2CH_3$

Ácido 4-cloro-2-propilbencensulfónico

Los tres sustituyentes en el anillo son un cloro, un grupo propilo y un grupo ácido sulfónico. Un cloro puede introducirse por la cloración con $Cl_2/FeCl_3$, un grupo propilo puede introducirse por la acilación de Friedel-Crafts, con $CH_3CH_2COCl/AlCl_3$ seguida por la reducción con H_2/Pd y un grupo ácido sulfónico puede introducirse por la sulfonación con SO_3/H_2SO_4.

Solución

"¿Cuál es el precursor inmediato del objetivo?" La etapa final involucrará la introducción de uno de los tres grupos, cloro, propilo o ácido sulfónico, así que tenemos que considerar las tres posibilidades. De las tres, no puede utilizarse la cloración del ácido *o*-propilbencensulfónico debido a que la reacción ocurriría en la posición incorrecta. De manera similar, no puede utilizarse como etapa final una reacción de Friedel-Crafts debido a que esta reacción no funciona en los bencenos sustituidos por ácido sulfónico (fuertemente desactivado); por tanto, el precursor inmediato del producto deseado probablemente es el *m*-cloropropilbenceno, el cual puede sulfonarse para dar como producto una mezcla de isómeros que debe separarse.

SO_3H, $CH_2CH_2CH_3$

Ácido *o*-propilbencen-sulfónico

Este anillo dará el isómero incorrecto en la cloración.

Cl, SO_3H

Ácido *p*-clorobencen-sulfónico

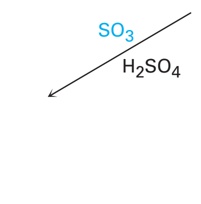
Este anillo desactivado no experimentará una reacción de Friedel-Crafts.

Cl, $CH_2CH_2CH_3$

***m*-Cloropropilbenceno**

Este anillo dará el producto deseado en la sulfonación.

SO_3, H_2SO_4



Ácido 4-cloro-2-propilbencensulfónico

"¿Cuál es precursor inmediato del *m*-cloropropilbenceno?" Debido a que los dos sustituyentes tienen una relación meta, el primer sustituyente colocado en el anillo debe ser un orientador meta de manera que la segunda sustitución suceda en la posición apropiada. Además, debido a que los grupos alquilo primarios como el propilo no pueden introducirse directamente por la alquilación de Friedel-Crafts, el precursor del *m*-cloropropilbenceno probablemente es la *m*-cloropropiofenona, la cual puede reducirse catalíticamente.

Cl, C(=O)CH_2CH_3 $\xrightarrow[\text{Pd, C}]{H_2}$ Cl, $CH_2CH_2CH_3$

***m*-Cloropropiofenona** ***m*-Cloropropilbenceno**

"¿Cuál es el precursor inmediato de la *m*-cloropropiofenona?" La propiofenona, la cual puede clorarse en la posición meta.

C(=O)CH_2CH_3 $\xrightarrow[FeCl_3]{Cl_2}$ Cl, C(=O)CH_2CH_3

Propiofenona ***m*-Cloropropiofenona**

"¿Cuál es el precursor inmediato de la propiofenona?" El benceno, el cual puede experimentar la acilación de Friedel-Crafts con cloruro de propanoilo y $AlCl_3$.

CH_3CH_2COCl, $AlCl_3$

Benceno → **Propiofenona**

La síntesis final es una ruta de cuatro pasos a partir del benceno:

Benceno —(CH_3CH_2COCl, $AlCl_3$)→ **Propiofenona** —(Cl_2, $FeCl_3$)→ ***m*-Cloropropiofenona** —(H_2, Pd, C)→ ***m*-Cloropropilbenceno** —(SO_3, H_2SO_4)→ **Ácido 4-cloro-2-propilbencensulfónico**

Se ha comparado la planeación de las síntesis orgánicas con jugar ajedrez, no existen trucos; todo lo que se requiere es un conocimiento de los movimientos permitidos (las reacciones orgánicas) y la disciplina para planear a futuro, evaluando cuidadosamente las consecuencias de cada movimiento. La práctica no siempre es fácil, pero es la forma más segura para aprender la química orgánica.

Problema 16.22

Proponga las síntesis de las siguientes sustancias a partir del benceno.

(a) *m*-cloronitrobenceno
(b) *m*-cloroetilbenceno
(c) 4-cloro-1-nitro-2-propilbenceno
(d) Ácido 3-bromo-2-metilbencensulfónico

Problema 16.23

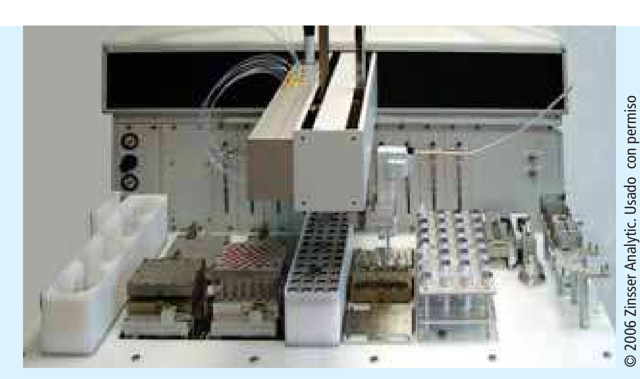
En la planeación de una síntesis, es tan importante saber qué no hacer como saber qué hacer. Como están escritos, los siguientes esquemas de reacción tienen errores. ¿Qué está incorrecto en cada uno?

(a) Benzonitrilo (CN) —(1. CH_3CH_2COCl, $AlCl_3$; 2. HNO_3, H_2SO_4)→ producto con CN, O_2N y $C(=O)CH_2CH_3$

(b) Clorobenceno (C_6H_5Cl) $\xrightarrow[\text{2. } Cl_2,\ FeCl_3]{\text{1. } CH_3CH_2CH_2Cl,\ AlCl_3}$ $CH_3CH_2CH_2$–C_6H_3–Cl_2

UNA MIRADA MÁS PROFUNDA

Química combinatoria



¡La química orgánica por medios robóticos implica no utilizar matraces!

Tradicionalmente, los compuestos orgánicos se han sintetizado uno a la vez, lo cual funciona bien en la preparación de grandes cantidades de unas cuantas sustancias, pero no funciona tan bien en la preparación de pequeñas cantidades de un gran número de sustancias. Esta última meta es particularmente importante en la industria farmacéutica, donde debe escudriñarse un gran número de compuestos estructuralmente similares para encontrar el candidato óptimo como fármaco.

Para acelerar el proceso del descubrimiento de fármacos, se ha desarrollado la *química combinatoria* para preparar las llamadas *bibliotecas combinatorias*, en las que se preparan simultáneamente desde unas docenas a varios cientos de miles de sustancias. Entre los primeros éxitos de la química combinatoria está el desarrollo de una biblioteca de benzodiacepinas, una clase de compuestos aromáticos muy utilizados como agentes contra la ansiedad.

Biblioteca de benzodiacepinas (R_1–R_4 son varios sustituyentes orgánicos)

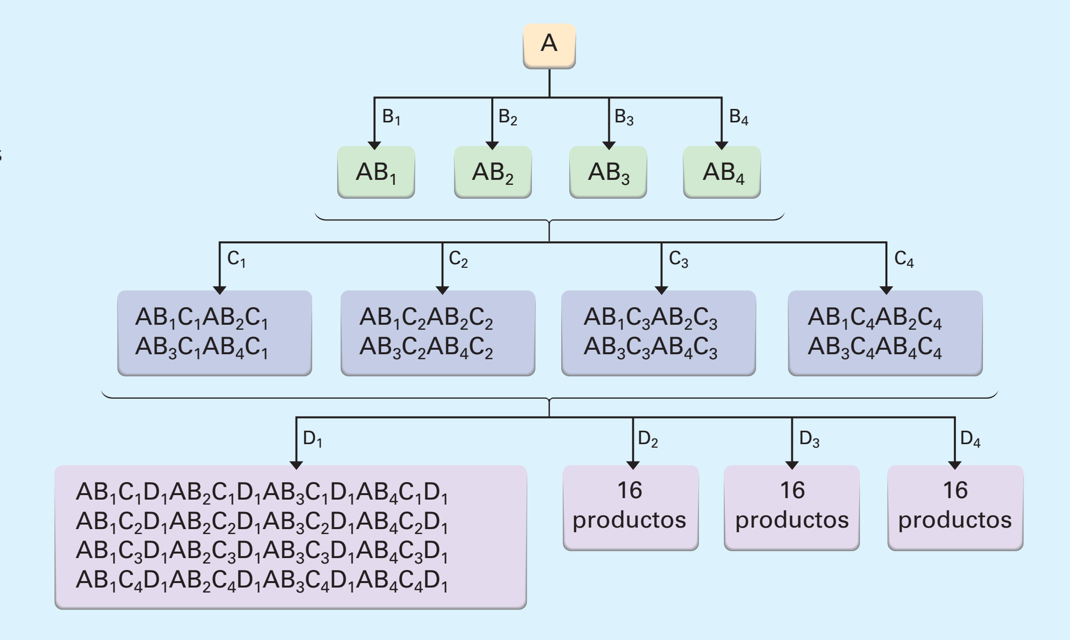
Se utilizan dos métodos principales para la química combinatoria: *síntesis paralela* y *síntesis dividida.* En la síntesis paralela se prepara independientemente cada compuesto. Típicamente, primero se une un reactivo a la superficie de cuentas poliméricas, las cuales se colocan en pozos pequeños en una placa de cristal con 96 pozos. Instrumentos robóticos programables añaden secuencias distintas de bloques de construcción a los diferentes pozos, por lo que hacen 96 productos diferentes. Cuando se completan las secuencias de reacción, las cuentas poliméricas se lavan y se liberan sus productos.

En la síntesis dividida, el reactivo inicial se une de nuevo a la superficie de las cuentas poliméricas, las cuales luego se dividen en varios grupos. Se añade un bloque de construcción diferente a cada grupo de cuentas, se combinan los distintos grupos y la mezcla reensamblada, otra vez se divide para formar nuevos grupos. Se añade otro bloque de construcción a cada grupo, los grupos se vuelven a combinar y a dividir, y continúa el proceso. Por ejemplo, si se dividen las cuentas en cuatro grupos en cada etapa, el número de compuestos se incrementa en la progresión $4 \rightarrow 16 \rightarrow 64 \rightarrow 256$. Después de 10 pasos, más de 1 millón de compuestos han sido preparados **(figura 16.21)**.

(continúa)

(continuación)

Figura 16.21 Los resultados de la síntesis combinatoria dividida. Suponga que en cada paso se utilizan 4 bloques de construcción diferentes, después de 3 pasos resultan 64 compuestos, y después de 10 pasos resultan más de 1 millón de compuestos.



Por supuesto, con tantos productos finales diferentes mezclados entre sí, el problema es identificarlos. ¿Qué estructura está unida a qué cuenta? Han sido desarrollados varios métodos para este problema, los cuales involucran la adhesión de etiquetas de codificación utilizadas. Hasta ahora han incluido proteínas, ácidos nucleicos, compuestos aromáticos halogenados y hasta chips de computadora.

Términos clave

acilación, 577
alquilación, 575
bencino, 595
efecto inductivo, 583
efecto de resonancia, 584
grupo acilo, 577
reacción de Friedel-Crafts, 575
sustitución electrofílica aromática, 566
sustitución nucleofílica aromática, 592

Resumen

Hemos continuado con la cobertura de las moléculas aromáticas en este capítulo, cambiando el enfoque para concentrarse en sus reacciones. En particular, hemos estudiado la relación entre la estructura y reactividad aromáticas, una relación fundamental para comprender cómo numerosas moléculas biológicas y agentes farmacéuticos son sintetizados y por qué se comportan como lo hacen.

Una **reacción de sustitución electrofílica aromática** ocurre en dos pasos, la reacción inicial de un electrófilo, E^+, con el anillo aromático, seguida por la pérdida del H^+ del carbocatión intermediario estabilizado por resonancia para regenerar el anillo aromático.

E^+ E   H   :Base   +   E

Pueden realizarse muchas variaciones de la reacción, que incluyen la halogenación, la nitración y la sulfonación. Las reacciones de **alquilación** y de **acilación de Friedel-Crafts**, las cuales involucran la reacción de un anillo aromático con carbocationes

electrofílicos, son particularmente útiles. Sin embargo, están limitadas por el hecho de que el anillo aromático debe ser al menos tan reactivo como un halobenceno. Además, en la alquilación de Friedel-Crafts ocurren con frecuencia la polialquilación y los rearreglos del carbocatión.

Los sustituyentes en el anillo del benceno afectan la reactividad del anillo frente a la sustitución posterior y a la orientación de esa sustitución. Los grupos pueden clasificarse en activadores dirigidos orto y para, desactivadores dirigidos orto y para o desactivadores dirigidos meta. Los sustituyentes influyen en los anillos aromáticos por una combinación de efectos de resonancia e inductivos. Los **efectos de resonancia** se transmiten a través de los enlaces π, los **efectos inductivos** se transmiten a través de los enlaces σ.

Los halobencenos experimentan la **sustitución nucleofílica aromática** a través de dos mecanismos. Si el halobenceno tiene un sustituyente atractor de electrones fuerte en la posición orto o para, la sustitución ocurre por la adición de un nucleófilo al anillo, seguida por la eliminación del halogenuro del anión intermediario; pero si el halobenceno no es activado por un sustituyente atractor de electrones, la sustitución puede ocurrir por la eliminación del HX para dar un **bencino**, seguida por la adición de un nucleófilo.

La posición bencílica de un alquilbenceno puede bromarse por la reacción con *N*-bromosuccinimida y toda la cadena lateral puede degradarse a un grupo carboxilo por la oxidación con $KMnO_4$ acuoso. Los anillos aromáticos también pueden reducirse a ciclohexanos por la hidrogenación sobre un catalizador de platino o de rodio. Además, las aril alquil cetonas se reducen a alquilbencenos por la hidrogenación sobre un catalizador de platino.

Resumen de reacciones

1. Sustitución electrofílica aromática
   (a) Fluoración (sección 16.2)

2 BF_4^-
$F-\overset{+}{N}$ … $\overset{+}{N}-CH_2Cl$
(F-TEDA-BF_4)

Benceno → Fluorobenceno (F)

   (b) Bromación (sección 16.1)

Benceno + Br_2 $\xrightarrow{FeBr_3}$ Bromobenceno (Br) + HBr

   (c) Cloración (sección 16.2)

Benceno $\xrightarrow{Cl_2,\ FeCl_3}$ Clorobenceno (Cl) + HCl

(d) Yodación (sección 16.2)

$$C_6H_6 + I_2 \xrightarrow{CuCl_2} C_6H_5I + HI$$

(e) Nitración (sección 16.2)

$$C_6H_6 + HNO_3 \xrightarrow{H_2SO_4} C_6H_5NO_2 + H_2O$$

(f) Sulfonación (sección 16.2)

$$C_6H_6 + SO_3 \xrightarrow{H_2SO_4} C_6H_5SO_3H$$

(g) Alquilación de Friedel-Crafts (sección 16.3)

$$C_6H_6 + CH_3Cl \xrightarrow{AlCl_3} C_6H_5CH_3 + HCl$$

Anillo aromático. Halogenuro de alquilo

Debe ser al menos tan reactivo como un halobenceno. Los halogenuros de alquilo primarios experimentan rearreglo del carbocatión

(h) Acilación de Friedel-Crafts (sección 16.3)

$$C_6H_6 + CH_3CCl(=O) \xrightarrow{AlCl_3} C_6H_5C(=O)CH_3 + HCl$$

2. Reducción de grupos nitro aromáticos (sección 16.2)

$$C_6H_5NO_2 \xrightarrow[\text{2. } HO^-]{\text{1. Fe, } H_3O^+} C_6H_5NH_2$$

3. Sustitución nucleofílica aromática

(a) Por la adición a los halogenuros de arilo activados (sección 16.7)

$$\text{2,4,6-}(O_2N)_3C_6H_2Cl \xrightarrow[H_2O]{Na^+\ ^-OH} \text{2,4,6-}(O_2N)_3C_6H_2OH + NaCl$$

(b) Por la formación del bencino intermediario a partir del halogenuro de arilo desactivado (sección 16.8)

$$C_6H_5Br \xrightarrow[NH_3]{Na^+ \ ^-NH_2} C_6H_5NH_2 + NaBr$$

4. Oxidación de la cadena lateral de alquilbenceno (sección 16.9)

$$C_6H_5CH_3 \xrightarrow[H_2O]{KMnO_4} C_6H_5CO_2H$$

5. Bromación bencílica de la cadena lateral de alquilbenceno (sección 16.9)

$$C_6H_5CH_3 \xrightarrow[(BzO)_2,\ CCl_4]{\text{N-bromosuccinimida (N—Br)}} C_6H_5CH_2Br$$

6. Hidrogenación catalítica del anillo aromático (sección 16.10)

$$C_6H_6 \xrightarrow[\text{Rh/C catalizador}]{H_2} C_6H_{12}$$

7. Reducción de las aril alquil cetonas (sección 16.10)

$$C_6H_5C(=O)R \xrightarrow[\text{Etanol}]{H_2/Pd} C_6H_5CH_2R$$

| Ejercicios

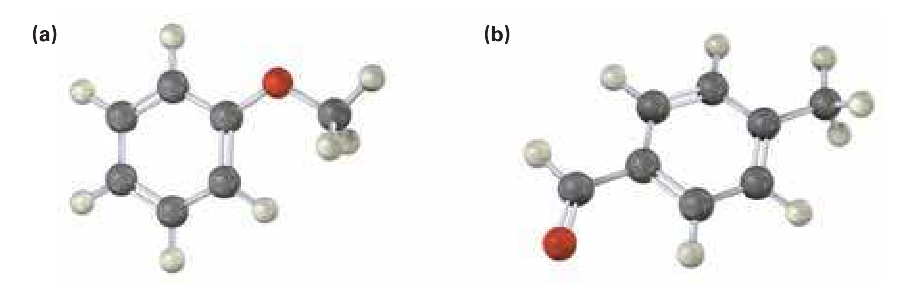
OWL Versiones interactivas de estos problemas están disponibles en OWL para Química orgánica.

▲ denota problemas relacionados con las Ideas clave en este capítulo.

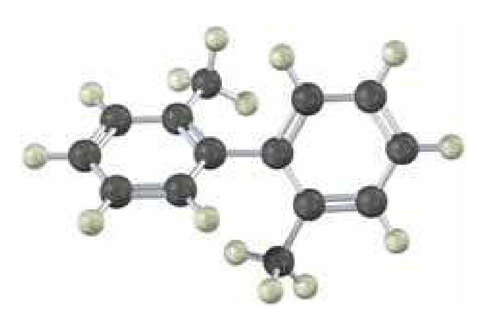
Visualización de la química

(Los problemas 16.1 a 16.23 aparecen dentro del capítulo.)

16.24 Dibuje el producto de la reacción de cada una de las siguientes sustancias con (1) Br_2, $FeBr_3$ y (2) CH_3COCl,$AlCl_3$.



16.25 El siguiente modelo molecular de un bifenilo sustituido con dimetil representa la conformación de menor energía de la molécula. ¿Por qué los dos anillos de benceno están inclinados en un ángulo de 63° uno respecto del otro en lugar de estar en el mismo plano, de modo que sus orbitales *p* pueden superponerse? ¿Por qué no rotan por completo alrededor del enlace sencillo que une los dos anillos?



16.26 ¿Cómo sintetizaría el siguiente compuesto empezando a partir del benceno? Es necesario más de un paso.

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

16.27 El siguiente compuesto no puede sintetizarse utilizando los métodos discutidos en este capítulo ¿Por qué no?

Problemas adicionales

Reactividad y orientación de sustituciones electrofílicas

16.28 Identifique cada uno de los siguientes grupos como un activador o un desactivador y como un orientador *o*, *p* o un orientador *m*.

(a) $-N(CH_3)_2$ **(b)** (ciclopentilo) **(c)** $-OCH_2CH_3$ **(d)** O (ciclohexilcarbonilo)

16.30 Prediga el (los) producto(s) principal(es) de la nitración de las siguiente sustancias. ¿Cuáles reaccionan más rápido que el benceno y cuáles más lento?
(a) Bromobenceno **(b)** Benzonitrilo **(c)** Ácido benzoico
(d) Nitrobenceno **(e)** Ácido bencensulfónico **(f)** Metoxibenceno

16.30 ▲ Clasifique los compuestos en cada grupo de acuerdo con su reactividad frente a la sustitución electrofílica.
(a) Clorobenceno, *o*-diclorobenceno, benceno
(b) *p*-Bromonitrobenceno, nitrobenceno, fenol
(c) Fluorobenceno, benzaldehído, *o*-xileno
(d) Benzonitrilo, *p*-metilbenzonitrilo, *p*-metoxibenzonitrilo

16.31 ▲ Prediga los productos de monoalquilación principales que esperaría obtener de la reacción de las siguientes sustancias con clorometano y $AlCl_3$:
(a) Bromobenceno **(b)** *m*-Bromofenol
(c) *p*-Cloroanilina **(d)** 2,4-Dicloronitrobenceno
(e) 2,4-Diclorofenol **(f)** Ácido benzoico
(g) Ácido *p*-Metilbencensulfónico **(h)** 2,4-Dibromotolueno

16.32 Nombre y dibuje el (los) producto(s) principal(es) de la cloración electrofílica de los siguientes compuestos:
(a) *m*-Nitrofenol **(b)** *o*-Xileno
(c) Ácido *p*-nitrobenzoico **(d)** Ácido *p*-bromobencensulfónico

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

16.33 Prediga el (los) producto(s) principal(es) que obtendría de la sulfonación de los siguientes compuestos:

(a) Fluorobenceno **(b)** *m*-Bromofenol
(c) *m*-Diclorobenceno **(d)** 2,4-Dibromofenol

16.34 Clasifique los siguientes compuestos aromáticos en el orden esperado de su reactividad frente a la alquilación de Friedel-Crafts. ¿Cuáles compuestos no son reactivos?

(a) Bromobenceno **(b)** Tolueno **(c)** Fenol
(d) Anilina **(e)** Nitrobenceno **(f)** *p*-Bromotolueno

16.35 ¿Qué producto(s) esperaría obtener de las siguientes reacciones?

(a) O, C, CH_3, NO_2 — H_2/Pd → ?

(b) Br, Br — 1. HNO_3, H_2SO_4; 2. Fe, H_3O^+ → ?

(c) $KMnO_4$ / H_2O → ?

(d) Cl, OCH_3 — $CH_3CH_2CH_2Cl$ / $AlCl_3$ → ?

16.36 Prediga el (los) productos(s) principal(es) de las siguientes reacciones:

(a) Cl — CH_3CH_2Cl / $AlCl_3$ → ?

(b) O — CH_3CH_2COCl / $AlCl_3$ → ?

(c) CO_2H — HNO_3 / H_2SO_4 → ?

(d) $N(CH_2CH_3)_2$ — SO_3 / H_2SO_4 → ?

Mecanismos de sustitución electrofílica

16.37 La yodación aromática puede realizarse con un número de reactivos incluyendo el monocloruro de yodo, ICl. ¿Cuál es la dirección de la polarización del ICl? Proponga un mecanismo para la yodación de un anillo aromático con ICl.

16.38 La sulfonación de un anillo aromático con SO_3 y H_2SO_4 es reversible. Esto es, el calentamiento del ácido bencensulfónico con H_2SO_4 produce benceno. Muestre el mecanismo de la reacción de desulfonación. ¿Cuál es el electrófilo?

16.39 El carbocatión electrofílico en la reacción de Friedel-Crafts puede generarse de maneras distintas a la reacción de un cloruro de alquilo con $AlCl_3$; por ejemplo, la reacción de benceno con 2-metilpropeno en la presencia de H_3PO_4 produce *ter*-butilbenceno. Proponga un mecanismo para esta reacción.

16.40 El grupo *N,N,N*-trimetilamonio, $-\overset{+}{N}(CH_3)_3$, es uno de los pocos grupos que es un desactivador orientador meta aunque no tiene efecto de resonancia por atracción de electrones. Explique.

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

16.41 El grupo nitroso, $-N=O$, es uno de los pocos no halógenos que es un desactivador orientador orto y para. Explique y dibuje las estructuras resonantes de los carbocationes intermediarios en la reacción electrofílica orto, meta y para en el nitrosobenceno, $C_6H_5N=O$.

16.42 El trifenilmetano puede prepararse por la reacción de benceno y cloroformo en presencia de $AlCl_3$. Proponga un mecanismo para la reacción.

+ $CHCl_3$ $\xrightarrow{AlCl_3}$

16.43 Utilizando las estructuras de resonancia de los intermediarios, explique por qué la bromación del bifenilo se produce en las posiciones orto y para en lugar de la posición meta.

Bifenilo

16.44 El benceno y los bencenos sustituidos con alquilo pueden hidroxilarse por reacción con H_2O_2 en presencia de un catalizador ácido. ¿Cuál es la estructura del electrófilo reactivo? Proponga un mecanismo para la reacción.

$\xrightarrow[CF_3SO_3H \text{ catalizador}]{H_2O_2}$ OH

Síntesis orgánica

16.45 ¿Cómo sintetizaría las siguientes sustancias comenzando a partir del benceno o del fenol? Suponga que pueden separarse los productos de sustitución orto y para.
(a) Ácido *o*-bromobenzoico **(b)** *p*-Metoxitolueno
(c) Ácido 2,4,6-trinitrobenzoico **(d)** *m*-Bromoanilina

16.46 Comenzando con el benceno como su única fuente de compuestos aromáticos, ¿cómo sintetizaría las siguientes sustancias? Suponga que si es necesario puede separar los isómeros orto y para.
(a) *p*-Cloroacetofenona **(b)** *m*-Bromonitrobenceno
(c) Ácido *o*-bromobencensulfónico **(d)** Ácido *m*-clorobencensulfónico

16.47 Comenzando con benceno o con tolueno, ¿cómo sintetizaría las siguientes sustancias? Suponga que pueden separarse los isómero orto y para.
(a) 2-Bromo-4-nitrotolueno **(b)** 1,3,5-Trinitrobenceno
(c) 2,4,6-Tribromoanilina **(d)** *m*-Ácido fluorobenzoico

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

16.48 Como están escritas, las siguientes síntesis tienen errores. ¿Qué hay de incorrecto en cada una?

(a) CH_3 (tolueno) — 1. Cl_2, $FeCl_3$; 2. $KMnO_4$ → CO_2H, Cl (ácido 3-clorobenzoico)

(b) Cl (clorobenceno) — 1. HNO_3, H_2SO_4; 2. CH_3Cl, $AlCl_3$; 3. Fe, H_3O^+; 4. NaOH, H_2O → Cl, CH_3, NH_2

(c) CH_3 (tolueno) — 1. CH_3CCl (O), $AlCl_3$; 2. HNO_3, H_2SO_4; 3. H_2/Pd; etanol → CH_3, NO_2, CH_2CH_3

Problemas generales

16.49 ▲ ¿En qué posición y en qué anillo esperaría que ocurra la nitración del 4-bromobifenilo? Explique, utilizando estructuras resonantes de los intermediarios potenciales.

Br **4-Bromobifenilo**

16.50 ▲ La sustitución electrofílica en el 3-fenilpropanonitrilo ocurre en las posiciones orto y para, pero la reacción con 3-fenilpropenonitrilo ocurre en la posición meta. Explique, utilizando estructuras resonantes de los intermediarios.

CH_2CH_2CN **3-Fenilpropanonitrilo** CN **3-Fenilpropenonitrilo**

16.51 La adición de HBr al 1-fenilpropeno únicamente produce (1-bromopropil)benceno. Proponga un mecanismo para la reacción y explique por qué no se produce ninguno de los otros regioisómeros.

+ HBr ⟶ Br

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

16.52 ¿En qué posición y en qué anillo esperaría que experimenten la sustitución electrofílica las siguientes sustancias?

(a) O CH$_3$ **(b)** H N Br

(c) CH$_3$ **(d)** O C Cl

16.53 ¿En qué posición y en qué anillo esperaría que ocurra la bromación de la benzanilida? Explique dibujando las estructuras de resonancia de los intermediarios.

O C N H **Benzanilida**

16.54 ¿Esperaría que la reacción de Friedel-Crafts del benceno con (*R*)-2-clorobutano genere un producto ópticamente activo o uno racémico? Explique.

16.55 ¿Cómo sintetizaría las siguientes sustancias comenzando a partir del benceno?

(a) Cl **(b)** CH_2OH $HOCH_2$ **(c)** CH_2CH_2OH

16.56 El compuesto MON-0585 es un larvicida biodegradable no tóxico que es altamente selectivo contra la larva del mosquito. Diseñe una síntesis del MON-0585 utilizando benceno o fenol como fuente de los anillos aromáticos.

$C(CH_3)_3$ CH_3 C CH_3 OH $C(CH_3)_3$ **MON-0585**

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

16.57 El hexaclorofeno, una sustancia utilizada en la fabricación de jabones germicidas, se prepara por la reacción del 2,4,5-triclorofenol con formaldehído en presencia de ácido sulfúrico concentrado. Proponga un mecanismo para la reacción.

Hexaclorofeno

16.58 El carboxilato de bencendiazonio se descompone cuando se calienta para producir N_2, CO_2 y una sustancia reactiva que no puede aislarse. Cuando el carboxilato de bencendiazonio se calienta en presencia de furano, se observa la siguiente reacción:

¿Qué intermediario está involucrado en esta reacción? Proponga un mecanismo para su formación.

16.59 El ácido fenilborónico, $C_6H_5B(OH)_2$, se nitra para dar 15% del producto de sustitución orto y 85% del meta. Explique el efecto orientador meta del grupo $-B(OH)_2$.

16.60 Dibuje estructuras de resonancia de los carbocationes intermediarios en la bromación del naftaleno y explique el hecho de que el naftaleno experimenta la sustitución electrofílica en C1 en vez de en C2.

16.61 Proponga un mecanismo para la reacción de la 1-cloroantraquinona con el ion metóxido para dar el producto de sustitución 1-metoxiantraquinona. Utilice flechas curvas para mostrar el flujo electrónico en cada paso.

1-Cloroantraquinona **1-Metoxiantraquinona**

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

16.62 La 4-cloropiridina experimenta una reacción con la dimetilamina para producir 4-dimetilaminopiridina. Proponga un mecanismo para la reacción.

Cl
N
$HN(CH_3)_2$
$N(CH_3)_2$
N
+ HCl

16.63 El *p*-bromotolueno reacciona con el amiduro de potasio para dar una mezcla de *m* y *p*-metilanilina. Explique.

16.64 Proponga un mecanismo que explique la reacción del benceno con 2,2,5,5-tetrametiltetrahidrofurano.

+ O H_2SO_4

16.65 Proponga un mecanismo que explique la siguiente reacción:

O
H_3C C
CH_2Cl
$AlCl_3$
O
H_3C C
CH_3

16.66 En la *reacción de Gatterman-Koch*, se introduce un grupo formilo (−CHO) directamente en el anillo de benceno; por ejemplo, la reacción del tolueno con CO y HCl en presencia de una mezcla de $CuCl/AlCl_3$ da *p*-metilbenzaldehído. Proponga un mecanismo.

CH_3
+ CO + HCl
$CuCl/AlCl_3$
CH_3
CHO

16.67 El tratamiento del *p-ter*-butilfenol con un ácido fuerte como el H_2SO_4 produce fenol y 2-metilpropeno. Proponga un mecanismo.

16.68 ¿Cómo sintetizaría los siguientes compuestos a partir del benceno? Suponga que pueden separarse los isómeros orto y para.

(a)
CH_3
O_2N
Br

(b)
CH_3
Cl
CH_2CHCH_3
SO_3H

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

16.69 Usted conoce el mecanismo de la adición de HBr a los alquenos y conoce los efectos de los varios grupos sustituyentes en la sustitución aromática. Utilice este conocimiento para predecir cuál de los siguientes dos alquenos reacciona más rápido con HBr. Explique su respuesta dibujando estructuras de resonancia de los carbocationes intermediarios.

CH_3O–C_6H_4–$CH{=}CH_2$ y O_2N–C_6H_4–$CH{=}CH_2$

16.70 El bromuro de bencilo se convierte en benzaldehído al calentarlo en sulfóxido de dimetilo. Proponga una estructura para el intermediario y muestre los mecanismos de los dos pasos en la reacción.

$C_6H_5CH_2Br$ $\xrightarrow[\text{(Reacción } S_N2)]{H_3C-S^{+}(O^{-})-CH_3}$ [?] $\xrightarrow{\text{Reacción E2}}$ C_6H_5CHO

16.71 Utilice su conocimiento de los efectos orientadores, junto con la siguiente información, para deducir las direcciones de los momentos dipolares en la anilina y en el bromobenceno.

C_6H_5–NH_2 μ = 1.53 D

Br–C_6H_5 μ = 1.52 D

Br–C_6H_4–NH_2 μ = 2.91 D

16.72 Identifique los reactivos representados por las letras **a-e** en el siguiente esquema:

16.73 Los fenoles (ArOH) son relativamente ácidos, y la presencia de un grupo sustituyente en el anillo aromático tiene un gran efecto; por ejemplo, la pK_a del fenol no sustituido es de 9.89, mientras que la del *p*-nitrofenol es de 7.15. Dibuje las estructuras de resonancia de los aniones fenóxido correspondientes y explique los datos.

16.74 ¿Esperaría que el *p*-metilfenol sea más ácido o menos ácido que el fenol no sustituido? Explique. (Véase el problema 16.73.)

▲ Problemas ligados a las Ideas clave en este capítulo.

17

El resveratrol fenol, que se encuentra en la piel de las uvas rojas, está siendo investigado por su potencial contra el cáncer, antiartrítico y sus propiedades hipoglicémicas.

Alcoholes y fenoles

Se piensa en los **alcoholes** y en los **fenoles** como derivados orgánicos del agua en los que uno de los hidrógenos de ésta es reemplazado por un grupo orgánico: H–O–H frente a R–O–H y Ar–O–H. En la práctica, el nombre del grupo *alcohol* está restringido a compuestos que tienen su grupo –OH unido a un átomo de carbono saturado con hibridación sp^3, mientras que los compuestos con su grupo –OH unido a un carbono vinílico con hibridación sp^2 se llaman *enoles* y los que están unidos a un anillo de benceno se llaman fenoles. En el capítulo 22 veremos los enoles.

OH, C — **Un alcohol**; OH — **Un fenol**; [C=C, OH — **Un enol**]

Los alcoholes se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza y tienen varias aplicaciones industriales y farmacéuticas; por ejemplo, el metanol es uno de los más importantes productos químicos industriales. Históricamente, el metanol se preparaba calentando madera en ausencia de aire y, por tanto, se le nombró como *alcohol de madera*. Hoy, se fabrican aproximadamente 40 millones de toneladas métricas de metanol por año en todo el mundo por medio de la reducción catalítica del monóxido de carbono con hidrógeno gaseoso. El metanol es tóxico para los humanos y causa ceguera en pequeñas dosis (15 mL) y la muerte en grandes cantidades (100-250 mL). Industrialmente se utiliza como disolvente y como materia prima para la producción de formaldehído (CH_2O) y ácido acético (CH_3CO_2H).

$$CO + 2\,H_2 \xrightarrow[\text{Catalizador óxido de zinc-cromo}]{400\ °C} CH_3OH$$

El etanol fue una de las primeras sustancias químicas orgánicas en ser preparadas y purificadas. Su producción por la fermentación de granos y azúcares se ha realizado por quizá 9000 años y su purificación por destilación data de al menos el siglo XII. En la actualidad se producen anualmente 55 millones de toneladas métricas (18 mil millones de galones) de etanol en todo el mundo cada año, la mayor parte por medio de la fermentación del maíz, la cebada, el sorgo y otras plantas. Esencialmente, se utiliza toda la producción para hacer combustible para automóviles.

OWL Ingrese a OWL para Química orgánica en **www.cengage.com/owl** para ver tutoriales y simulaciones, desarrollar habilidades para resolver problemas y una completa asignación de tareas en línea por parte de su profesor.

El etanol para su uso industrial como disolvente o como intermediario químico se obtiene principalmente por la hidratación de etileno catalizada por ácido a alta temperatura.

$$H_2C{=}CH_2 \xrightarrow[\text{H}_3\text{PO}_4,\ 250\ °\text{C}]{H_2O} CH_3CH_2OH$$

Los fenoles se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza y también sirven como intermediarios en la síntesis industrial de productos tan diversos como adhesivos y antisépticos. El fenol por sí mismo es un desinfectante general que se encuentra en el alquitrán de hulla; el salicilato de metilo es un agente saborizante del aceite de gaulteria; y los urusioles son los constituyentes alergénicos del roble venenoso y de la hiedra venenosa. Nótese que la palabra *fenol* es el nombre del compuesto específico hidroxibenceno y de una clase de compuestos.

OH · OH, CO_2CH_3 · OH, OH, R

Fenol (también se le conoce como ácido carbólico)

Salicilato de metilo

Urusioles (R = diferentes cadenas C15 de alquilo y alquenilo)

¿Por qué este capítulo? Hasta este punto nos hemos enfocado en el desarrollo de algunas ideas generales de la reactividad orgánica, en la observación de la química de los hidrocarburos y los halogenuros de alquilo, y en ver algunas de las herramientas utilizadas en los estudios estructurales. Ahora es tiempo de que con estos antecedentes comencemos a estudiar los grupos funcionales que contienen oxígeno, los cuales son la parte central de la química biológica y orgánica. En este capítulo veremos primero los alcoholes y luego los compuestos carbonílicos en los capítulos 19 al 23.

17.1 Nomenclatura de alcoholes y fenoles

Los alcoholes se clasifican como primarios (1°), secundarios (2°) y terciarios (3°), dependiendo del número de grupos orgánicos unidos al carbono enlazado al hidroxilo.

OH, C, R, H, H · OH, C, R, R, H · OH, C, R, R, R

Un alcohol primario (1°) **Un alcohol secundario (2°)** **Un alcohol terciario (3°)**

Los alcoholes sencillos se nombran por el sistema IUPAC como derivados del alcano principal, utilizando el sufijo *-ol*.

REGLA 1
Seleccione la cadena de carbono más larga que contenga el grupo hidroxilo y derive el nombre principal reemplazando la terminación *-o* del alcano correspondiente con *-ol*. Se borra *-o* para prevenir la ocurrencia de dos vocales adyacentes: por ejemplo, propanol en vez de propanool.

REGLA 2
Numere la cadena del alcano comenzando en el extremo más cercano al grupo hidroxilo.

REGLA 3
Numere los sustituyentes de acuerdo con su posición en la cadena y escriba el nombre listando a los sustituyentes en orden alfabético e identificando la posición en la que está unido el −OH. Nótese que al nombrar el *cis*-1,4-ciclohexanodiol, no se borra la *-o* final del ciclohexano debido a que la siguiente letra, *d*, no es una vocal; esto es, ciclohexanodiol en vez de ciclohexandiol. También, como con los alcanos **(sección 7.3)**, las recomendaciones más nuevas para la nomenclatura de la IUPAC colocan el número que especifica la posición inmediatamente antes del sufijo en vez de antes del nombre principal.

$CH_3C(OH)(CH_3)CH_2CH_2CH_3$

2-Metil-2-pentanol
(Nuevo: 2-Metilpentan-2-ol)

cis-1,4-Ciclohexanodiol
(Nuevo: cis-Ciclohexano-1,4-diol)

$C_6H_5CH(CH_3)CH(OH)CH_3$

3-Fenil-2-butanol
(Nuevo: 3-Fenilbutan-2-ol)

Algunos alcoholes sencillos y que ocurren ampliamente tienen nombres comunes que son aceptados por la IUPAC, por ejemplo:

$C_6H_5CH_2OH$ — **Alcohol bencílico (fenilmetanol)**

$H_2C{=}CHCH_2OH$ — **Alcohol alílico (2-propen-1-ol)**

$(CH_3)_3COH$ — **Alcohol *ter*-butílico (2-metil-2-propanol)**

$HOCH_2CH_2OH$ — **Etilén glicol (1,2-etanodiol)**

$HOCH_2CH(OH)CH_2OH$ — **Glicerol (1,2,3-propanotriol)**

Los fenoles se nombran como los compuestos aromáticos descritos previamente de acuerdo con las reglas discutidas en la **sección 15.1**. Nótese que se utiliza *-fenol* como el nombre principal en vez de *-benceno*.

m-Metilfenol
(m-Cresol)

2,4-Dinitrofenol

Problema 17.1

Dé los nombres de la IUPAC para los siguientes compuestos:

(a) OH OH; $CH_3CHCH_2CHCHCH_3$; CH_3

(b) OH; $CH_2CH_2CCH_3$; CH_3

(c) HO; CH_3; CH_3

(d) H; Br; H; OH

(e) H_3C; OH; Br

(f) OH

Problema 17.2

Dibuje las estructuras que correspondan a los siguientes nombres de la IUPAC:

(a) (*Z*)-2-Etil-2-buten-1-ol **(b)** 3-Ciclohexen-1-ol

(c) *trans*-3-Clorocicloheptanol **(d)** 1,4-Pentanodiol

(e) 2,6-Dimetilfenol **(f)** *o*-(2-Hidroxietil)fenol

17.2 Propiedades de alcoholes y fenoles

Los alcoholes y los fenoles tienen casi la misma geometría del agua alrededor del átomo de oxígeno. El ángulo del enlace R—O—H tiene aproximadamente un valor tetraédrico (por ejemplo, 108.5° en el metanol) y el átomo de oxígeno tiene hibridación sp^3.

También como el agua, los alcoholes y los fenoles tienen puntos de ebullición altos que podrían esperarse debido al enlace por puente de hidrógeno **(sección 2.12)**. Un átomo de hidrógeno del —OH polarizado positivamente de una molécula es atraído a un par de electrones no enlazado en el átomo de oxígeno electronegativo de la otra molécula, lo que resulta en una fuerza débil que mantiene juntas a las moléculas **(figura 17.1)**. Estas atracciones intermoleculares deben superarse para liberarse del líquido y entrar al estado gaseoso, por lo que se incrementa la temperatura de ebullición. Por ejemplo, el 1-propanol (MM = 60), el butano (MM = 58) y el cloroetano (MM = 65) tienen masas moleculares similares, aunque el 1-propanol hierve a 97 °C, comparado con el −0.5 °C para el alcano y 12 °C para el cloroalcano.

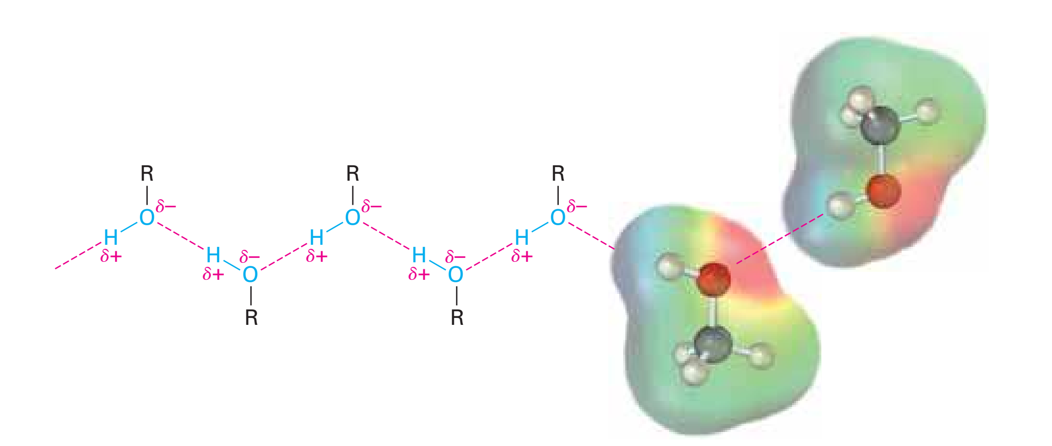


Figura 17.1 El enlace por puente de hidrógeno en los alcoholes y en los fenoles. Una atracción entre un hidrógeno del OH polarizado positivamente y un oxígeno polarizado negativamente mantiene juntas las moléculas. El mapa de potencial electrostático del metanol muestra el hidrógeno del O—H **polarizado positivamente** y el oxígeno **polarizado negativamente**.

Otra similitud con el agua es que los alcoholes y los fenoles son ácidos y bases débiles; como bases débiles, son protonados de manera reversible por ácidos fuertes para producir iones oxonio, ROH_2^+.

$$R{-}\ddot{O}{-}H + H{-}X \rightleftharpoons R{-}\overset{H}{\overset{|}{O^+}}{-}H \;:X^-$$

Un alcohol **Un ion oxonio**

$$\left[\text{o}\;\; ArOH + HX \rightleftharpoons Ar\overset{+}{O}H_2\;\; X^-\right]$$

Como ácidos débiles, se disocian ligeramente en disolución acuosa diluida donando un protón al agua, lo que genera H_3O^+ y un **ion alcóxido, RO^-**, o un **ion fenóxido, ArO^-**.

$$R{-}\ddot{O}{-}H + H{-}\ddot{O}{-}H \rightleftharpoons R{-}\ddot{O}:^- + H{-}\overset{H}{\overset{|}{O^+}}{-}H$$

Un alcohol **Un ion alcóxido**

$$\left[\text{o}\;\; Y{-}C_6H_4{-}OH + H_2\ddot{O}: \rightleftharpoons Y{-}C_6H_4{-}O^- + H_3O^+\right]$$

Un fenol **Un ion fenóxido**

Recuerde de la primera explicación de acidez en las **secciones 2.7** a **2.11**, que la fuerza de un ácido HA en agua puede expresarse por una constante de acidez, K_a.

$$K_a = \frac{[A^-][H_3O^+]}{[HA]} \qquad pK_a = -\log K_a$$

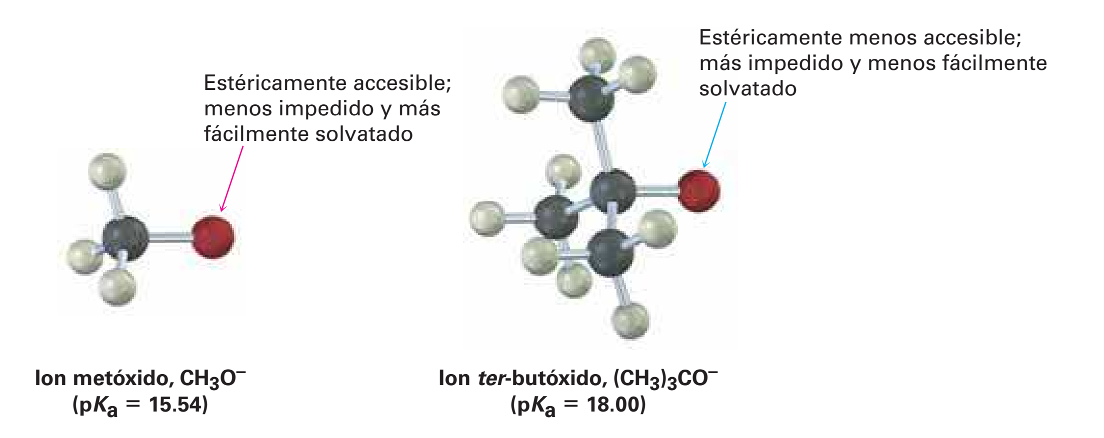
Los compuestos con una K_a más pequeña y un pK_a más grande son menos ácidos, mientras que los compuestos con una K_a más grande y un pKa más pequeño son más ácidos. Como muestra la información en la tabla 17.1, los alcoholes más sencillos como el metanol y el etanol son casi tan ácidos como el agua pero el alcohol *ter*-butílico mayormente sustituido es algo más débil; los grupos sustituyentes pueden tener un efecto significativo; por ejemplo, el 2,2,2-trifluoroetanol es aproximadamente 3700 veces más fuerte que el etanol. Los fenoles y los *tioles*, los análogos azufrados de los alcoholes, son sustancialmente más ácidos que el agua.

El efecto de la sustitución por alquilos en la acidez de los alcoholes se debe principalmente a la solvatación del ion alcóxido que resulta de la disociación ácida. Mientras más fácilmente sea solvatado el ion alcóxido por el agua, más estable es, se favorece energéticamente su formación y es mayor la acidez del alcohol principal. Por ejemplo, el átomo de oxígeno de un ion alcóxido libre, como el del metanol, es accesible estéricamente y es fácilmente solvatado por el agua; sin embargo, el átomo de oxígeno de

Tabla 17.1 Constantes de acidez de algunos alcoholes y fenoles

Compuesto	pK_a	
$(CH_3)_3COH$	18.00	Ácido débil
CH_3CH_2OH	16.00	
H_2O	15.74	
CH_3OH	15.54	
CF_3CH_2OH	12.43	
p-Aminofenol	10.46	
CH_3SH	10.3	
p-Metilfenol	10.17	
Fenol	9.89	
p-Clorofenol	9.38	
p-Nitrofenol	7.15	Ácido fuerte

un ion alcóxido impedido, como el del alcohol *ter*-butílico, se solvata con menos facilidad y, por tanto, está menos estabilizado.



Ion metóxido, CH_3O^- (pK_a = 15.54)

Ion *ter*-butóxido, $(CH_3)_3CO^-$ (pK_a = 18.00)

Los efectos inductivos **(sección 16.5)** también son importantes en la determinación de la acidez de los alcoholes; por ejemplo, los sustituyentes halógenos atractores de electrones estabilizan un ion alcóxido al esparcir la carga sobre un volumen mayor; por tanto, hacen más ácido al alcohol; por ejemplo, compare la acidez del etanol (pK_a = 16.00) y del 2,2,2-trifluoroetanol (pK_a = 12.43), o del alcohol *ter*-butílico (pK_a = 18.0) y del alcohol *ter*-butílico nonafluorado (pK_a = 5.4).

Los grupos atractores de electrones estabilizan el ion alcóxido y disminuyen el pK_a.

$(CF_3)_3CO^-$ (pK_a = 5.4) frente a $(CH_3)_3CO^-$ (pK_a = 18.0)

Debido a que los alcoholes son ácidos débiles, no reaccionan con bases débiles como las aminas o el ion bicarbonato, y únicamente reaccionan en grado limitado con hidróxidos metálicos como el NaOH. Sin embargo, los alcoholes reaccionan con metales alcalinos y con bases fuertes como el hidruro de sodio (NaH), el amiduro de sodio ($NaNH_2$) y los reactivos de Grignard (RMgX). Los alcóxidos son bases que con frecuencia se utilizan como reactivos en la química orgánica. Se nombran sistemáticamente añadiendo el sufijo *-ato* al nombre del alcohol; por ejemplo, el metanol se vuelve metanolato.

$$2\ (CH_3)_3COH + 2\ K \longrightarrow 2\ (CH_3)_3CO^-\ K^+ + H_2$$

Alcohol *ter*-butílico (2-metil-2-propanol) → ***ter*-Butóxido de potasio (2-metil-2-propanolato de potasio)**

$$CH_3OH + NaH \longrightarrow CH_3O^-\ Na^+ + H_2$$

Metanol → **Metóxido de sodio (metanolato de sodio)**

$$CH_3CH_2OH + NaNH_2 \longrightarrow CH_3CH_2O^-\ Na^+ + NH_3$$

Etanol → **Etóxido de sodio (etanolato de sodio)**

$$C_6H_{11}OH + CH_3MgBr \longrightarrow C_6H_{11}O^-\ {}^+MgBr + CH_4$$

Ciclohexanol → **Ciclohexanolato de bromomagnesio**

Los fenoles son casi un millón de veces más ácidos que los alcoholes (tabla 17.1), por tanto, son solubles en NaOH acuoso diluido y con frecuencia pueden separarse de una mezcla simplemente por extracción básica en disolución acuosa, seguida por la reacidificación.

$$C_6H_5OH + NaOH \longrightarrow C_6H_5O^-\ Na^+ + H_2O$$

Fenol → **Fenóxido de sodio (fenolato de sodio)**

Los fenoles son más ácidos que los alcoholes debido a que el anión fenóxido está estabilizado por resonancia. La deslocalización de la carga negativa sobre las posiciones orto y para del anillo aromático resulta en la estabilidad incrementada del anión

fenóxido en relación con el fenol no disociado y en un $\Delta G°$ consecuentemente bajo para la disociación. La **figura 17.2** compara los mapas de potencial electrostático de un ion alcóxido (CH_3O^-) con un ion fenóxido y muestra cómo la carga negativa en el ion fenóxido se deslocaliza del oxígeno al anillo.

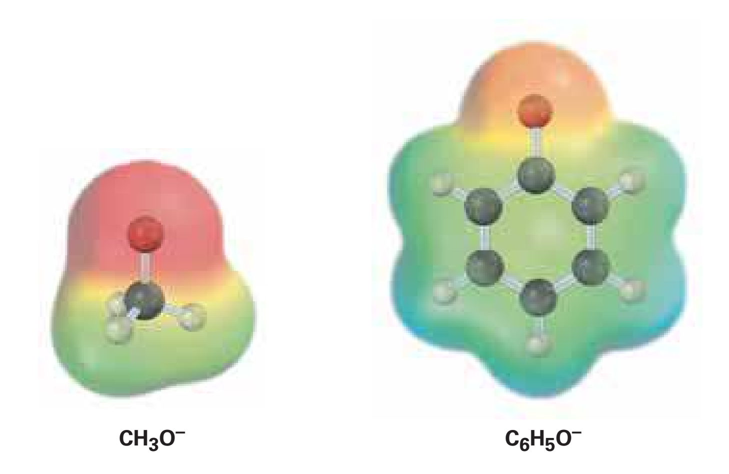


Figura 17.2 El ion fenóxido estabilizado por resonancia es más estable que un ion alcóxido. Los mapas de potencial electrostático muestran cómo **la carga negativa** está concentrada en el oxígeno en el ion metóxido pero está esparcida sobre el anillo aromático en el ion fenóxido.

Los fenoles sustituidos pueden ser más ácidos o menos ácidos que el fenol, dependiendo de si el sustituyente es atractor (o sustractor) de electrones o donador de electrones **(sección 16.5)**. Los fenoles con un sustituyente atractor de electrones son más ácidos debido a que estos sustituyentes deslocalizan la carga negativa; los fenoles con un sustituyente donador de electrones son menos ácidos debido a que estos sustituyentes concentran la carga negativa. El incremento en la acidez de los fenoles por un sustituyente atractor de electrones se nota particularmente en los fenoles con un grupo nitro en la posición orto o para.

Predicción de la acidez relativa de un fenol sustituido

Ejemplo resuelto 17.1

¿El *p*-hidroxibenzaldehído es más ácido o menos ácido que el fenol?

Estrategia

Identifique el sustituyente en el anillo aromático y decida si es donador de electrones o atractor de electrones. Los sustituyentes atractores de electrones hacen al fenol más ácido estabilizando el anión fenóxido y los sustituyentes donadores de electrones hacen al fenol menos ácido desestabilizando el anión.

Solución

En la **sección 16.5** vimos que un grupo carbonilo es atractor de electrones, por tanto, el *p*-hidroxibenzaldehído es más ácido (pK_a = 7.9) que el fenol (pK_a = 9.89).

OH
δ−
O
δ+
C
H

p-Hidroxibenzaldehído
(pK_a = 7.9)

Problema 17.3

La siguiente información para los alcoholes isoméricos con cuatro carbonos muestran que existe un descenso en el punto de ebullición con el incremento de la sustitución del carbono que está enlazado al OH. ¿Cómo podría explicar esta tendencia?
1-Butanol, pe 117.5 °C
2-Butanol, pe 99.5 °C
2-Metil-2-propanol, pe 82.2 °C

Problema 17.4

Ordene en forma creciente respecto a su acidez las siguientes sustancias:
(a) $(CH_3)_2CHOH$, $HC{\equiv}CH$, $(CF_3)_2CHOH$, CH_3OH
(b) Fenol, *p*-metilfenol, *p*-(trifluorometil)fenol
(c) Alcohol bencílico, fenol, ácido *p*-hidroxibenzoico

Problema 17.5

El alcohol *p*-nitrobencílico es más ácido que el alcohol bencílico, pero el alcohol *p*-metoxibencílico es menos ácido. Explique.

17.3 Preparación de alcoholes: un repaso

Los alcoholes ocupan una posición central en la química orgánica, pueden prepararse a partir de varios otros tipos de compuestos (alquenos, halogenuros de alquilo, cetonas, ésteres y aldehídos, entre otros), y pueden transformarse en una variedad igualmente amplia de compuestos **(figura 17.3)**.

Figura 17.3 La posición central de los alcoholes en la química orgánica. Los alcoholes pueden prepararse a partir de, y convertirse en, varios otros tipos de compuestos.

R–C(=O)–OH
Ácido carboxílico
R₂C=CR₂
Alqueno
R–C(=O)–R′
Cetona
R–C(=O)–OR′
Éster
R–C(=O)–H
Aldehído
RX
Halogenuro de alquilo
ROR′
Éter
ROH
Alcoholes

Ya hemos visto varios métodos de síntesis de alcoholes:

- Los alcoholes pueden prepararse por la hidratación de alquenos; debido a que por lo general la hidratación directa de alquenos con ácido acuoso es una mala reacción en el laboratorio, se utilizan comúnmente dos métodos indirectos. La hidroboración-oxidación genera el producto sin de hidratación anti Markovnikov **(sección 8.5)**, mientras que la oximercuración demercuración genera el producto de hidratación Markovnikov **(sección 8.4)**.

BH_3, THF; H_2O_2, ^-OH

1-Metilciclohexeno

***trans*-2-Metilciclohexanol (84%)**

$Hg(OAc)_2$, H_2O; $NaBH_4$

1-Metilciclohexanol (90%)

- Los 1,2-dioles pueden prepararse por la hidroxilación directa de un alqueno con OsO_4 seguida por la reducción con $NaHSO_3$ o por la hidrólisis catalizada por ácido de un epóxido **(sección 8.7)**. La reacción con OsO_4 ocurre con estereoquímica sin para dar un diol cis, y la apertura del epóxido ocurre con estereoquímica anti para dar un diol trans.

OsO_4, Piridina; $NaHSO_3$, H_2O

1-Metilciclohexeno

Un osmato

Un cis 1,2-diol

RCO_3H, CH_2Cl_2; H_3O^+

1-Metil-1,2-epoxiciclohexano

Un trans 1,2-diol

Problema 17.6

Prediga los productos de las siguientes reacciones:

(a) $CH_3CH_2CH=C(CH_3)CH_3$ $\xrightarrow[\text{2. NaOH, } H_2O_2]{\text{1. } BH_3}$?

(b) (estructura: benceno–$CH_2CH_2C(CH_3)=CH_2$) $\xrightarrow[\text{2. } NaBH_4]{\text{1. Hg(OAc)}_2\text{, } H_2O}$?

(c) $CH_3CH_2CH_2CH_2CH=CHCH_2CH_2CH_2CH_3$ $\xrightarrow[\text{2. } NaHSO_3\text{, } H_2O]{\text{1. } OsO_4}$?

17.4 Alcoholes a partir de la reducción de compuestos carbonílicos

El método más general para la preparación de alcoholes, en el laboratorio y en los organismos vivos, es por la reducción de un compuesto carbonílico. Al igual que la reducción de un alqueno adiciona hidrógeno al enlace C=C para dar un alcano **(sección 8.6)**, la reducción de un compuesto carbonílico adiciona hidrógeno al enlace C=O para dar un alcohol; todos los tipos de compuestos carbonílicos pueden reducirse, incluyendo los aldehídos, las cetonas, los ácidos carboxílicos y los ésteres.

$C=O \xrightarrow{[H]} H-C-OH$ donde [H] es un agente reductor

Un compuesto carbonilo **Un alcohol**

Reducción de aldehídos y cetonas

Los aldehídos se reducen fácilmente para dar alcoholes primarios y las cetonas se reducen para dar alcoholes secundarios.

$RCHO \xrightarrow{[H]} RCH_2OH$ $RCOR' \xrightarrow{[H]} RCH(OH)R'$

Un aldehído **Un alcohol primario** **Una cetona** **Un alcohol secundario**

Literalmente se utilizan docenas de reactivos en el laboratorio para reducir los aldehídos y las cetonas, dependiendo de las circunstancias, pero por lo general se elige el borohidruro de sodio, $NaBH_4$, debido a que es más seguro y fácil de manejar. El

borohidruro de sodio es un sólido cristalino blanco que puede pesarse en atmósfera abierta y utilizarse en disolución acuosa o alcohólica.

Reducción de aldehído

$$CH_3CH_2CH_2CHO \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. } NaBH_4\text{, etanol}} CH_3CH_2CH_2CH_2OH$$

Butanal → **1-Butanol (85%) (un alcohol 1°)**

Reducción de cetona

$$\text{Diciclohexil cetona} \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. } NaBH_4\text{, etanol}} \text{Diciclohexilmetanol}$$

Diciclohexil cetona → **Diciclohexilmetanol (88%) (un alcohol 2°)**

El hidruro de aluminio y litio, $LiAlH_4$, es otro agente reductor utilizado con frecuencia para la reducción de aldehídos y cetonas. Un polvo grisáceo que es soluble en éter y en tetrahidrofurano, el $LiAlH_4$, es mucho más reactivo que el $NaBH_4$ pero también es más peligroso. Reacciona violentamente con el agua y se descompone explosivamente cuando se calienta por encima de 120 °C.

$$\text{2-Ciclohexenona} \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. } LiAlH_4\text{, éter}} \text{2-Ciclohexenol}$$

2-Ciclohexenona → **2-Ciclohexenol (94%)**

Diferiremos hasta el capítulo 19 una explicación detallada de los mecanismos de estas reducciones; por el momento, simplemente notaremos que involucran la adición de un ion hidruro nucleofílico (:H^-) a un átomo de carbono electrofílico, polarizado positivamente, del grupo carbonilo. El producto inicial es un ion alcóxido, el cual se protona por la adición de H_3O^+ en una segunda etapa que genera el alcohol como producto.

$$\text{C=O} \xrightarrow{:H^-} [\text{C(H)–O}^-] \xrightarrow{H_3O^+} \text{C(H)–OH}$$

Un compuesto carbonílico → **Un ion alcóxido intermediario** → **Un alcohol**

En los organismos vivos, las reducciones de aldehídos y cetonas son realizadas por las coenzimas NADH (dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido) o NADPH

(dinucleótido fosfato de nicotinamida adenina reducido). Aunque estos "reactivos" biológicos son mucho más complejos estructuralmente que el $NaBH_4$ o que el $LiAlH_4$, los mecanismos del laboratorio y de las reacciones biológicas son similares. La coenzima actúa como un donador de ion hidruro para dar un ion alcóxido, y el anión intermediario es protonado luego por un ácido. Un ejemplo es la reducción de ACP acetoacetilo a ACP β-hidroxibutirilo, una etapa en la síntesis biológica de grasas **(figura 17.4)**. Nótese que el hidrógeno *pro-R* de la NADPH es el transferido en este ejemplo. Las reacciones catalizadas por enzimas por lo general ocurren con especificidad alta, aunque por lo general no es posible predecir el resultado estereoquímico antes del real.

Figura 17.4 La reducción biológica de una cetona (ACP acetoacetilo) a un alcohol (ACP β-hidroxibutirilo) por NADPH.

Reducción de ácidos carboxílicos y ésteres

Los ácidos carboxílicos y los ésteres se reducen para dar alcoholes primarios.

Estas reacciones no son tan rápidas como las reducciones de aldehídos y cetonas; el $NaBH_4$ reduce los ésteres muy lentamente y no reduce para nada los ácidos carboxílicos; por el contrario, las reducciones de ácidos carboxílicos y ésteres con frecuencia se realizan con el agente reductor más reactivo $LiAlH_4$. Todos los grupos carbonilo, incluyendo los ácidos, ésteres, cetonas y aldehídos, se reducen por $LiAlH_4$. Nótese que un átomo de hidrógeno se adiciona al átomo de carbono del carbonilo durante las

reducciones de aldehídos y cetonas, pero que dos hidrógenos se unen al carbono del carbonilo durante las reducciones de ácidos carboxílicos y ésteres. Diferiremos hasta el capítulo 21 una explicación del mecanismo de estas reacciones.

Reducción de ácidos carboxílicos

$$CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ LiAlH_4,\ \text{éter}} CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7CH_2OH$$

Ácido 9-octadecenoico (ácido oleico) → **9-Octadecen-1-ol (87%)**

Reducción de ésteres

$$CH_3CH_2CH{=}CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_3 \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ LiAlH_4,\ \text{éter}} CH_3CH_2CH{=}CHCH_2OH + CH_3OH$$

Metil 2-pentenoato → **2-Penten-1-ol (91%)**

Predicción de la estructura de un reactivo, dado el producto

Ejemplo resuelto 17.2

¿Qué compuestos carbonílicos reduciría para obtener los siguientes alcoholes?

(a) $CH_3CH_2\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}HCH_2\overset{OH}{\overset{|}{C}}HCH_3$

(b) $(CH_3)_2CHCH{=}CHCH_2OH$ (estructura de esqueleto con CH_2OH)

Estrategia

Identifique el alcohol objetivo como primario, secundario o terciario; un alcohol primario puede prepararse por la reducción de un aldehído, de un éster o de un ácido carboxílico; un alcohol secundario puede prepararse por la reducción de una cetona; y un alcohol terciario no puede prepararse por reducción.

Solución

(a) La molécula objetivo es un alcohol secundario, el cual únicamente puede prepararse por la reducción de una cetona. Puede utilizarse $NaBH_4$ o $LiAlH_4$.

$$CH_3CH_2\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}HCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ NaBH_4\ \text{o}\ LiAlH_4} CH_3CH_2\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}HCH_2\overset{OH}{\overset{|}{C}}HCH_3$$

(b) La molécula objetivo es un alcohol primario, el cual puede prepararse por la reducción de un aldehído, un éster o un ácido carboxílico. Se necesita $LiAlH_4$ para las reducciones del éster y del ácido carboxílico.

$$(CH_3)_2CHCH{=}CHCHO \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ NaBH_4\ \text{o}\ LiAlH_4} (CH_3)_2CHCH{=}CHCH_2OH$$

$$(CH_3)_2CHCH{=}CHCO_2CH_3 \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ LiAlH_4} (CH_3)_2CHCH{=}CHCH_2OH$$

$$(CH_3)_2CHCH{=}CHCO_2H \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ LiAlH_4} (CH_3)_2CHCH{=}CHCH_2OH$$

Problema 17.7

¿Qué reactivo utilizaría para realizar cada una de las siguientes reacciones?

(a) $CH_3COCH_2CH_2CO_2CH_3 \xrightarrow{?} CH_3CH(OH)CH_2CH_2CO_2CH_3$

(b) $CH_3COCH_2CH_2CO_2CH_3 \xrightarrow{?} CH_3CH(OH)CH_2CH_2CH_2OH$

(c)

Problema 17.8

¿Qué compuestos carbonílicos dan los siguientes alcoholes en la reducción con $LiAlH_4$? Muestre todas las posibilidades.

(a) $C_6H_5CH_2OH$ **(b)** $C_6H_5CH(OH)CH_3$ **(c)** ciclohexano con OH y H **(d)** $(CH_3)_2CHCH_2OH$

17.5 Alcoholes a partir de compuestos carbonílicos: la reacción de Grignard

Los reactivos de Grignard (RMgX), preparados por la reacción de organohalogenuros con magnesio **(sección 10.6)**, reaccionan con compuestos carbonílicos para producir alcoholes de la misma manera que lo hacen los agentes reductores hidruro. Así como la reducción de carbonilo implica la adición de un ion hidruro nucleófilo al enlace C=O, la reacción de Grignard implica la adición de un carbanión nucleófilo ($R:^{-}\,^{+}MgX$).

$$R{-}X + Mg \longrightarrow \overset{\delta-}{R}{-}\overset{\delta+}{MgX}$$

Un reactivo de Grignard

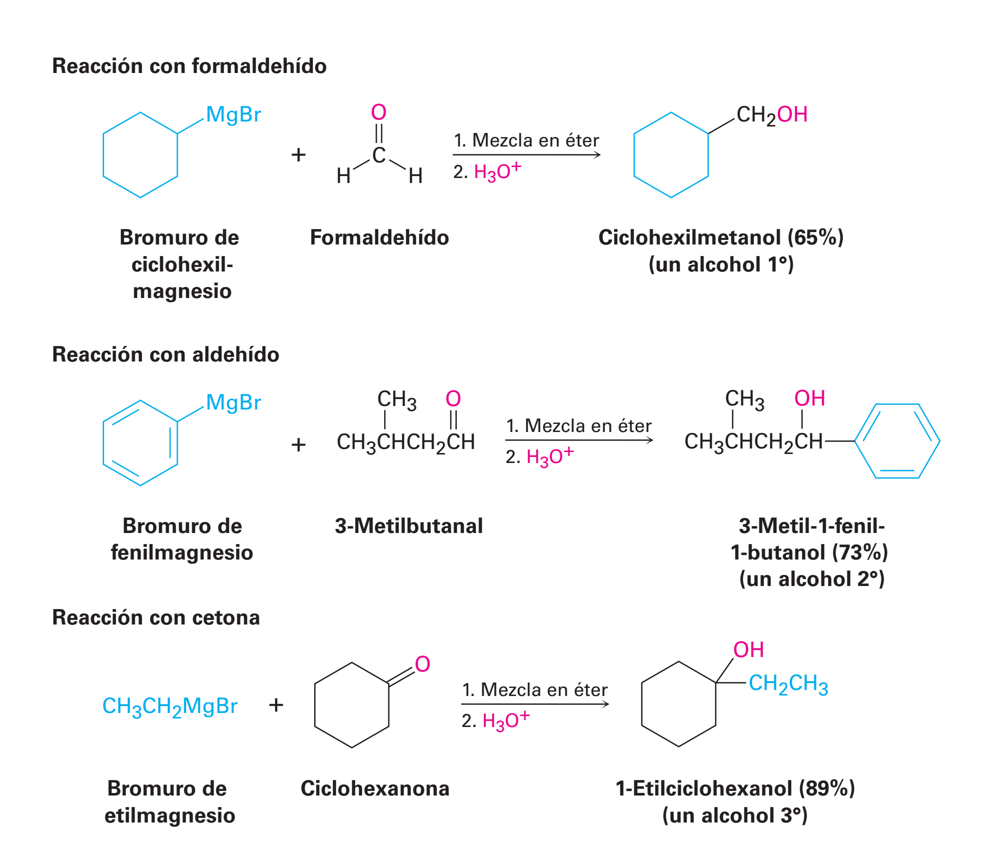
R = 1°, 2°, o 3° alquilo, arilo o vinílico
X = Cl, Br, I

$$R_2C{=}O \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ RMgX,\ \text{éter}} R_2C(OH)R + HOMgX$$

Las reacciones de reactivos de Grignard con compuestos carbonílicos no tienen contrapartes biológicas directas, debido a que los compuestos de organomagnesio son

bases fuertes como para existir en un medio acuoso; sin embargo, vale la pena conocer la reacción por dos razones. En primer lugar, la reacción es un método extraordinariamente amplio y útil para la síntesis de alcohol y demuestra una vez más la relativa libertad con la que los químicos pueden operar en el laboratorio. En segundo lugar *tiene* una contraparte biológica indirecta que veremos en el capítulo 23, en el que la adición de nucleófilos de carbono estabilizados a compuestos carbonílicos se utiliza en casi todas las rutas metabólicas como el proceso principal para la formación de enlaces carbono-carbono.

Como ejemplos de su adición a compuestos carbonílicos, los reactivos de Grignard reaccionan con formaldehído, $H_2C{=}O$, para dar alcoholes primarios, con aldehídos para dar alcoholes secundarios y con cetonas para dar alcoholes terciarios.



Los ésteres reaccionan con reactivos de Grignard para producir alcoholes terciarios en los que dos de los sustituyentes unidos al carbono enlazado al hidroxilo provienen del reactivo de Grignard, al igual que la reducción con $LiAlH_4$ de un éster adiciona dos hidrógenos.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2C(=O)OCH_2CH_3 \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ 2\ CH_3MgBr} CH_3CH_2CH_2CH_2C(CH_3)_2OH + CH_3CH_2OH$$

Etil pentanoato → **2-Metil-2-hexanol (85%) (un alcohol 3°)**

Los ácidos carboxílicos no dan productos de adición con reactivos de Grignard debido a que el hidrógeno ácido del carboxilo reacciona con el reactivo de Grignard básico para producir un hidrocarburo y la sal de magnesio del ácido.

$$\left[R{-}X \;+\; Mg \;\longrightarrow\; R{-}MgX \right]$$

$$R'COOH \xrightarrow{RMgX,\ \text{éter}} R'COO^{-}\ {}^{+}MgBr \;+\; R{-}H$$

Un ácido carboxílico **Una sal de ácido carboxílico**

La reacción de Grignard, aunque útil, también tiene limitaciones. Un gran problema es que un reactivo de Grignard no puede prepararse a partir de un organohalogenuro si en la misma molécula están presentes otros grupos funcionales reactivos; por ejemplo, un compuesto que es un halogenuro de alquilo y una cetona no puede formar un reactivo de Grignard debido a que reaccionará consigo mismo. De manera similar, un compuesto que es un halogenuro de alquilo y un ácido carboxílico, un alcohol o una amina no puede formar un reactivo de Grignard debido a que el hidrógeno ácido del $RCO_2\mathbf{H}$, $RO\mathbf{H}$ o $RN\mathbf{H_2}$ presente en la misma molécula reaccionaría con el reactivo de Grignard básico tan rápido como se formara. En general, los reactivos de Grignard no pueden prepararse a partir de halogenuros de alquilo que contienen los siguientes grupos funcionales (GF):

Br—Molécula—GF

donde GF = —OH, —NH, —SH, —CO_2H } El reactivo de Grignard es protonado por estos grupos

GF = —CHO, —COR, —$CONR_2$, —C≡N, —NO_2, —SO_2R } El reactivo de Grignard es adicionado a estos grupos

Al igual que con la reducción de los compuestos carbonílicos explicados en la sección previa, diferiremos hasta el capítulo 19 un tratamiento detallado del mecanismo de las reacciones de Grignard. Por el momento, es suficiente hacer notar que los reactivos de Grignard actúan como carbaniones nucleofílicos (**:**R^-) y que la adición de un reactivo de Grignard a un compuesto carbonílico es análoga a la adición del ion hidruro. El intermediario es un ion alcóxido, el cual es protonado por la adición de H_3O^+ en una segunda etapa.

$$C{=}O\ (\delta+,\ \delta-) \xrightarrow{:R^-} \left[R{-}C{-}O^- \right] \xrightarrow{H_3O^+} R{-}C{-}OH$$

Un compuesto carbonílico **Un ion alcóxido intermediario** **Un alcohol**

Empleo de una reacción de Grignard para sintetizar un alcohol

Ejemplo resuelto 17.3

¿Cómo se puede utilizar la adición de un reactivo de Grignard a una cetona para sintetizar el 2-fenil-2-butanol?

Estrategia

Dibuje el producto e identifique los tres grupos unidos al átomo de carbono del alcohol, uno de los tres vendrá del reactivo de Grignard y los dos restantes vendrán de la cetona.

Solución

El 2-fenil-2-butanol tiene un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo fenilo ($-C_6H_5$) unidos al átomo de carbono del alcohol; por tanto, las posibilidades son la adición del bromuro de etilmagnesio a la acetofenona, la adición de bromuro de metilmagnesio a la propiofenona y la adición del bromuro de fenilmagnesio a la 2-butanona.

Acetofenona ($C_6H_5COCH_3$) — 1. CH_3CH_2MgBr; 2. H_3O^+ → **2-Fenil-2-butanol**

Propiofenona ($C_6H_5COCH_2CH_3$) — 1. CH_3MgBr; 2. H_3O^+ → **2-Fenil-2-butanol**

2-Butanona ($H_3CCOCH_2CH_3$) — 1. C_6H_5MgBr; 2. H_3O^+ → **2-Fenil-2-butanol**

Empleo de una reacción de Grignard para sintetizar un alcohol

Ejemplo resuelto 17.4

¿Cómo se puede utilizar la reacción de un reactivo de Grignard con un compuesto carbonílico para sintetizar el 2-metil-2-pentanol?

Estrategia

Dibuje el producto e identifique los tres grupos unidos al átomo de carbono del alcohol; si los tres grupos son diferentes, el compuesto carbonílico inicial debe ser una cetona, y si dos de los grupos son idénticos, el compuesto carbonílico inicial podría ser una cetona o un éster.

Solución

En el ejemplo presente, el producto es un alcohol terciario con dos grupos metilo y un grupo propilo; comenzando a partir de una cetona, las posibilidades son la adición del bromuro de metilmagnesio a la 2-pentanona y la adición de bromuro de propilmagnesio a la acetona.

$CH_3CH_2CH_2C(=O)CH_3$ **2-Pentanona** $\xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ CH_3MgBr}$ $CH_3CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ **2-Metil-2-pentanol**

$H_3CC(=O)CH_3$ **Acetona** $\xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ CH_3CH_2CH_2MgBr}$ $CH_3CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ **2-Metil-2-pentanol**

Comenzando a partir de un éster, la única posibilidad es la adición del bromuro de metilmagnesio a un éster de ácido butanoico, como el metil butanoato.

$CH_3CH_2CH_2C(=O)OCH_3$ **Metil butanoato** $\xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ 2\ CH_3MgBr}$ $CH_3CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ **2-Metil-2-pentanol** $+\ CH_3OH$

Problema 17.9

Muestre los productos obtenidos a partir de la adición del bromuro de metilmagnesio a los siguientes compuestos:

(a) Ciclopentanona **(b)** Benzofenona (difenil cetona) **(c)** 3-Hexanona

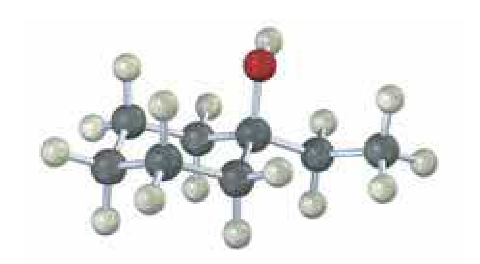
Problema 17.10

Utilice una reacción de Grignard para preparar los siguientes alcoholes:

(a) 2-Metil-2-propanol **(b)** 1-Metilciclohexanol **(c)** 3-Metil-3-pentanol
(d) 2-Fenil-2-butanol **(e)** Alcohol bencílico **(f)** 4-Metil-1-pentanol

Problema 17.11

Utilice la reacción de un reactivo de Grignard con un compuesto carbonílico para sintetizar el siguiente compuesto:



17.6 Reacciones de alcoholes

Ya hemos estudiado varias reacciones de alcoholes —su conversión en halogenuros de alquilo y en tosilatos en la **sección 10.5** y su deshidratación para dar alquenos en la **sección 8.1**—, aunque sin detalles mecanísticos, ahora veamos estos detalles.

Conversión de alcoholes en halogenuros de alquilo

Los alcoholes terciarios reaccionan con HCl o HBr a 0 °C por un mecanismo S_N1 a través de un carbocatión intermediario; sin embargo, los alcoholes primarios y secundarios son mucho más resistentes al ácido y se convierten mejor en halogenuros por tratamiento con $SOCl_2$ o PBr_3 a través de un mecanismo S_N2.

La reacción de un alcohol terciario con HX ocurre por un mecanismo S_N1 cuando el ácido protona el átomo de oxígeno del hidroxilo, se elimina el agua para generar un carbocatión y el catión reacciona con el ion halogenuro nucleofílico para dar como producto el halogenuro de alquilo.

Las reacciones de los alcoholes primarios y secundarios con $SOCl_2$ y PBr_3 ocurren por mecanismos S_N2. El ion hidróxido es un grupo saliente muy malo para que lo desplacen nucleófilos en las reacciones S_N2, pero la reacción de un alcohol con $SOCl_2$ y PBr_3 convierte el —OH en un grupo saliente mucho mejor, un clorosulfito (—OSOCl) o un dibromofosfito (—$OPBr_2$), que se elimina rápidamente por sustitución nucleofílica inversa.

Conversión de alcoholes en tosilatos

Los alcoholes reaccionan con cloruro de *p*-toluensulfonilo (cloruro de tosilo, *p*-TosCl) en disolución de piridina para producir tosilatos de alquilo, ROTos **(sección 11.1)**. Sólo se rompe el enlace O—H del alcohol en esta reacción; el enlace C—O permanece intacto, por lo que no ocurre un cambio de configuración si se une el oxígeno al centro

quiral. Los tosilatos de alquilo resultantes se comportan como los halogenuros de alquilo, experimentando reacciones de sustitución S_N1 y S_N2.

R–O–H + Cl–SO_2–C_6H_4–CH_3 —Piridina→ R–O–SO_2–C_6H_4–CH_3 + Piridina · HCl

Un alcohol **Cloruro de *p*-toluenosulfonilo** **Un tosilato (ROTos)**

Una de las razones más importantes para utilizar tosilatos en las reacciones S_N2 es estereoquímica; la reacción S_N2 de un alcohol a través de un halogenuro de alquilo procede con *dos* inversiones de configuración —una para preparar el halogenuro a partir del alcohol y una para sustituir el halogenuro— y genera un producto con la misma estereoquímica del alcohol inicial; sin embargo, la reacción S_N2 de un alcohol a través de un tosilato procede con una sola inversión y genera un producto de estereoquímica opuesta a la del alcohol inicial. La **figura 17.5** muestra una serie de reacciones en el enantiómero *R* del 2-octanol que ilustra estas relaciones estereoquímicas.

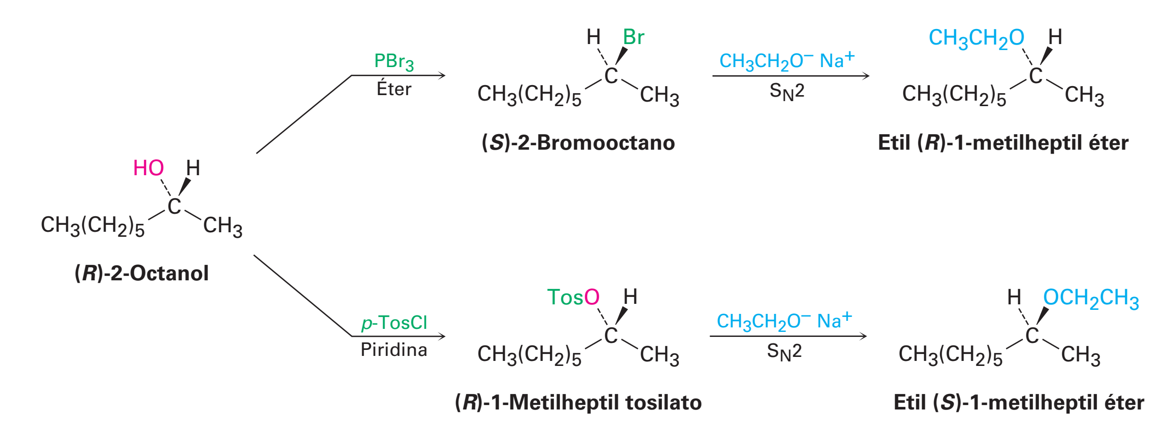


Figura 17.5 Consecuencias estereoquímicas de las reacciones S_N2 en derivados del (*R*)-2-octanol. La sustitución a través de un halogenuro da un producto con la misma estereoquímica del alcohol inicial; la sustitución a través de un tosilato da un producto con estereoquímica opuesta a la del alcohol inicial.

Problema 17.12

¿Cómo realizaría la siguiente transformación, una etapa utilizada en la síntesis comercial del (*S*)-ibuprofeno?

(H, CH_3, OH) ⟹ (H_3C, H, CN)

Deshidratación de alcoholes para producir alquenos

Una tercera reacción importante de alcoholes, en el laboratorio y en las rutas biológicas, es su deshidratación para dar alquenos. Debido a la utilidad de esta reacción, se han diseñado un número de maneras para realizar las deshidrataciones. Un método que trabaja particularmente bien para los alcoholes terciarios es la reacción catalizada por ácido discutida en la **sección 8.1**; por ejemplo, el tratamiento del 1-metilciclohexanol con ácido sulfúrico acuoso tibio en un disolvente como el tetrahidrofurano resulta en la pérdida de agua y en la formación del 1-metilciclohexeno.

H_3C OH — $\xrightarrow[50\ °C]{H_3O^+,\ THF}$ — CH_3

1-Metilciclohexanol **1-Metilciclohexeno (91%)**

Por lo general las deshidrataciones catalizadas por ácido siguen la regla de Zaitsev **(sección 11.7)** y forman como producto principal el alqueno más estable; por tanto, el 2-metil-2-butanol da principalmente 2-metil-2-buteno (enlace doble trisustituido) en vez de 2-metil-1-buteno (enlace doble disustituido).

$$H_3C{-}C(CH_3)(OH){-}CH_2CH_3 \xrightarrow[25\ °C]{H_3O^+,\ THF} (CH_3)_2C{=}CHCH_3 + CH_2{=}C(CH_3){-}CH_2CH_3$$

2-Metil-2-butanol **2-Metil-2-buteno (trisustituido)** **2-Metil-1-buteno (disustituido)**

Producto principal **Producto minoritario**

La reacción es un proceso E1 **(sección 11.10)** y ocurre a través del mecanismo de tres pasos que se muestra en la **figura 17.6** en la página siguiente. La protonación del oxígeno del alcohol es seguida por la pérdida unimolecular de agua para generar un carbocatión intermediario y al final la pérdida de un protón del átomo de carbono vecino para completar el proceso. Como es usual en las reacciones E1, los alcoholes terciarios reaccionan rápidamente ya que esto los lleva a estabilizarse, por intermediación de un carbocatión terciario los alcoholes secundarios pueden hacerse reaccionar, pero las condiciones son severas (75% de H_2SO_4, 100 °C) y las moléculas sensibles no sobreviven.

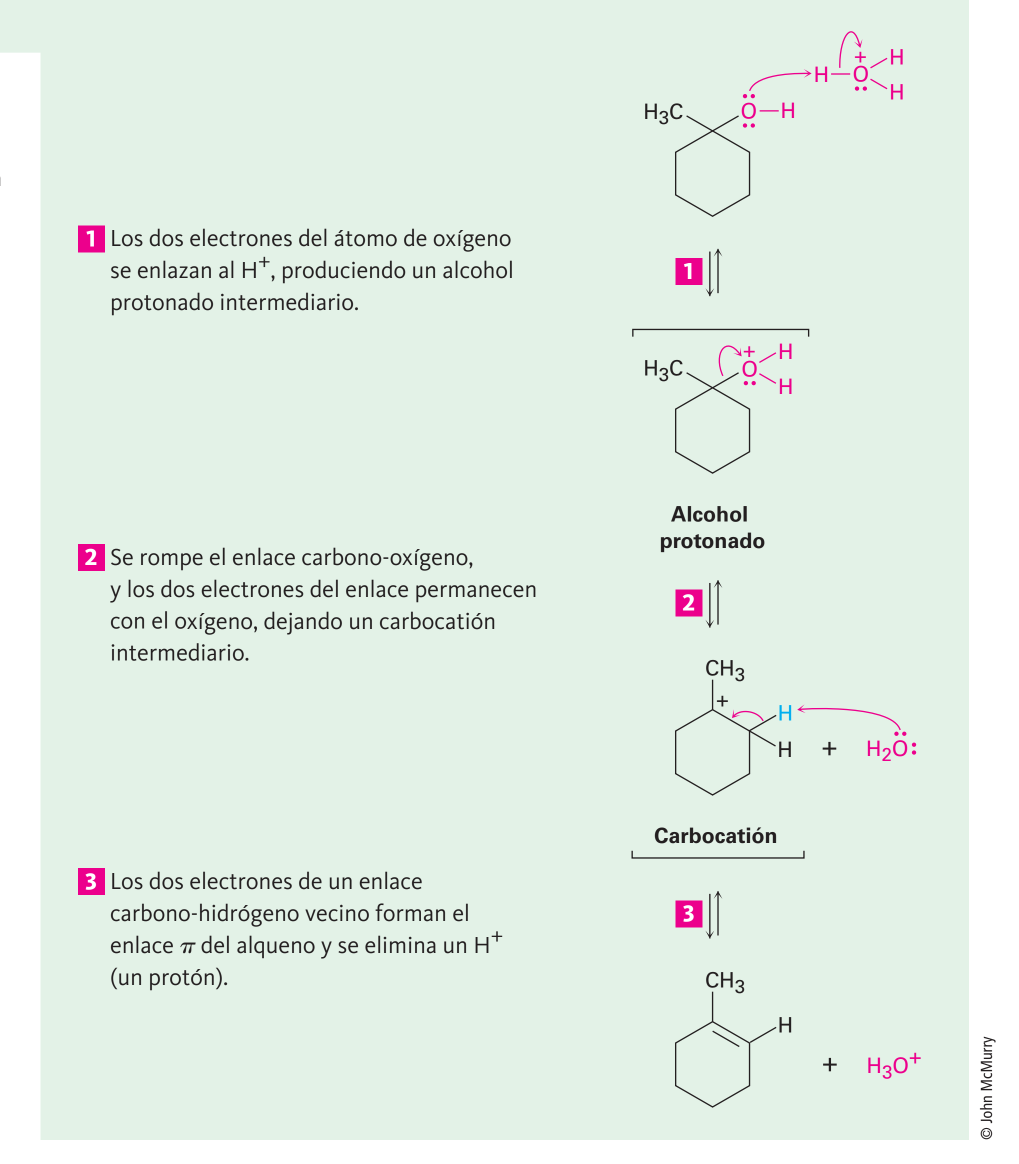
Para superar la necesidad de un ácido fuerte y permitir la deshidratación de los alcoholes secundarios de una forma suave, se han desarrollado reactivos que son efectivos en condiciones básicas moderadas. Uno de tales reactivos, el oxicloruro de fósforo ($POCl_3$) en el disolvente básico piridina (una amina), con frecuencia es capaz de efectuar la deshidratación de los alcoholes secundarios y terciarios a 0 °C.

CH_3 OH — $\xrightarrow[Piridina,\ 0\ °C]{POCl_3}$ — CH_3 H

1-Metilciclohexanol **1-Metilciclohexeno (96%)**

Figura 16.6 | **MECANISMO**

El mecanismo de la deshidratación catalizada por ácido de un alcohol terciario para producir un alqueno. El proceso es una reacción E1 e involucra un carbocatión intermediario



Como muestra la **figura 17.7**, las deshidrataciones de alcoholes realizadas con $POCl_3$ en piridina ocurren por un mecanismo E2. Debido a que el ion hidróxido es un grupo saliente malo **(sección 11.3)**, no ocurre la eliminación directa E2 del agua a partir de un alcohol; sin embargo, en la reacción con $POCl_3$ el grupo $-OH$ se convierte en un diclorofosfato ($-OPOCl_2$), el cual es un buen grupo saliente y se elimina fácilmente. La piridina es el disolvente de la reacción y la base que remueve un protón vecino en la etapa de eliminación E2.

Figura 17.7 | **MECANISMO**

El mecanismo de la deshidratación de los alcoholes secundarios y terciarios por la reacción con $POCl_3$ en piridina. La reacción es un proceso E2.

1 El grupo hidroxilo del alcohol reacciona con el $POCl_3$ para formar un diclorofosfato intermediario.

2 La eliminación E2 ocurre por el mecanismo usual de un paso, a medida que la base amina piridina abstrae un protón del carbono vecino al mismo tiempo que está saliendo el grupo diclorofosfato.

Como se notó previamente en la **sección 11.11**, las deshidrataciones biológicas también son comunes y por lo general ocurren por un mecanismo E1Bc en un sustrato en el que el grupo —OH está a dos carbonos del grupo carbonilo. Un ejemplo ocurre en la biosíntesis del aminoácido aromático tirosina. Una base (:B) abstrae primero un protón del carbono adyacente al grupo carbonilo y el anión intermediario expulsa al grupo —OH con la protonación simultánea por un ácido (HA) para formar agua.

Problema 17.13

¿Qué producto(s) esperaría a partir de la deshidratación de los siguientes alcoholes con $POCl_3$ en piridina? Indique el producto principal en cada caso.

(a) $CH_3CH_2CH(OH)CH(CH_3)CH_3$

(b) (ciclohexano con H, OH; H, CH_3)

(c) (ciclohexano con H, OH; CH_3, H)

(d) $CH_3CH(CH_3)C(OH)(CH_3)CH_2CH_3$

(e) $CH_3CH_2CH_2C(OH)(CH_3)CH_3$

Conversión de alcoholes en ésteres

Los alcoholes reaccionan con ácidos carboxílicos para dar ésteres, una reacción que es común en el laboratorio y en los organismos vivos. En el laboratorio, la reacción puede realizarse en un solo paso si se utiliza como catalizador un ácido fuerte. Aunque con más frecuencia se mejora la reactividad del ácido carboxílico al convertirlo primero en un cloruro de ácido carboxílico, el cual reacciona luego con el alcohol.

Ácido benzoico (un ácido carboxílico) —(CH_3OH, HCl, calor)→ Benzoato de metilo (un éster)

Ácido benzoico —($SOCl_2$)→ Cloruro de benzoilo (un cloruro de ácido carboxílico) —(CH_3OH)→ Benzoato de metilo

En los organismos vivos ocurre un proceso similar, aunque un tioéster o un fosfato de acil adenosilo es el sustrato en vez de un cloruro de ácido carboxílico. En el capítulo 21 veremos con más detalle los mecanismos de estas reacciones.

Un tioéster (R–CO–SR) / Un fosfato acil adenosil (R–CO–O–PO_2^-–O—Adenosina) —(ROH)→ Un éster (R–CO–OR)

17.7 Oxidación de alcoholes

Quizá la reacción más valiosa de los alcoholes es su oxidación para producir compuestos carbonílicos —lo opuesto a la reducción de compuestos carbonílicos para producir alcoholes—. Los alcoholes primarios producen aldehídos o ácidos carboxílicos, los alcoholes secundarios producen cetonas, pero los alcoholes terciarios por lo general no reaccionan con la mayor parte de los agentes oxidantes.

Alcohol primario → [O] → **Un aldehído** → [O] → **Un ácido carboxílico**

Alcohol secundario → [O] → **Una cetona**

Alcohol terciario → [O] → ***Sin* reacción**

La oxidación de un alcohol primario o secundario puede lograrse por cualquiera de un gran número de reactivos, incluyendo $KMnO_4$, CrO_3 y $Na_2Cr_2O_7$. El reactivo que se utilice en un caso específico depende de factores como costo, conveniencia, rendimiento de la reacción y sensibilidad del alcohol. Por ejemplo, la oxidación a gran escala de un alcohol barato sencillo como el ciclohexanol podría hacerse mejor con un oxidante barato como el $Na_2Cr_2O_7$. Por otra parte, la oxidación a pequeña escala de un alcohol polifuncional costoso y delicado podría prepararse mejor con uno de los varios reactivos suaves y de alto rendimiento, independientemente del costo.

Los alcoholes primarios se oxidan a aldehídos o ácidos carboxílicos dependiendo de los reactivos elegidos y de las condiciones utilizadas. Métodos antiguos estaban a menudo basados en reactivos Cr(VI) tales como el CrO_3 o $Na_2Cr_2O_7$, pero actualmente la elección más común para preparar en el laboratorio un aldehído a partir de un alcohol primario es utilizar el I(V) que contiene *periodinano Dess-Martin* en el disolvente diclorometano.

Geraniol → Periodinano Dess-Martin, CH_2Cl_2 → **Geranial (84%)**

Periodinano Dess-Martin

–OAc = acetato

Muchos otros agentes oxidantes usados comúnmente, como el trióxido de cromo (CrO_3) en ácido acuoso, oxidan los alcoholes primarios directamente a ácidos carboxílicos. Se involucra un aldehído como intermediario en esta reacción, pero generalmente no puede aislarse debido a que se oxida con demasiada rapidez.

$$CH_3(CH_2)_8CH_2OH \xrightarrow[H_3O^+,\ \text{acetona}]{CrO_3} CH_3(CH_2)_8COOH$$

1-Decanol → **Ácido decanoico (93%)**

Los alcoholes secundarios se oxidan fácilmente para dar cetonas. Para un alcohol más sensible o costoso, se utiliza con frecuencia el procedimiento de Dess-Martin, debido a que la reacción no es ácida y ocurre a temperaturas más bajas. Sin embargo, para oxidaciones a gran escala, podría utilizarse un reactivo económico como el $Na_2Cr_2O_7$ en ácido acético acuoso.

$Na_2Cr_2O_7$; H_2O, CH_3CO_2H, calor

4-*ter*-Butilciclohexanol → **4-*ter*-Butilciclohexanona (91%)**

Todas estas oxidaciones ocurren por un mecanismo que está relacionada estrechamente con la reacción E2 **(sección 11.8)**. Por ejemplo, en la oxidación de Dess-Martin, el primer paso involucra una reacción de sustitución entre el alcohol y el reactivo I(V) para formar un nuevo periodinano intermediario seguida por la expulsión de un I(III) reducido como grupo saliente. De manera similar, cuando un reactivo de Cr(VI), como CrO_3, es el oxidante, la reacción con el alcohol forma un cromato intermediario, seguida por la expulsión de una especie reducida de Cr(VI). Aunque por lo general pensamos en la reacción E2 como un medio para generar un enlace doble carbono-*carbono* por la eliminación de un grupo saliente *halogenuro*, la reacción también es útil en la generación de un enlace doble carbono-*oxígeno* por la eliminación de yoduro o un metal reducido como el grupo saliente.

Periodinano intermediario

+ 2 HOAc

:Base

CrO_3^{2-}

Cromato intermediario

Las oxidaciones biológicas de alcoholes son el opuesto exacto de las reducciones biológicas de carbonilos y son realizadas por las coenzimas NAD^+ y $NADP^+$. Una base remueve el protón del −OH, y el ion alcóxido transfiere un ion hidruro a la coenzima. Un ejemplo es la oxidación de *sn*-glicerol 3-fosfato a fosfato de dihidroxiacetona, un paso en el metabolismo biológico de las grasas **(figura 17.8)**. Nótese que la adición ocurre exclusivamente en la cara *Re* del anillo del NAD^+, adicionando un hidrógeno con estereoquímica *pro-R*.

B:
H—O H
HOCH2 C CH2OPO3 2–
***sn*-Glicerol 3-fosfato**
H
C—NH2
O
CH2—O—P—O—P—O—CH2
O O
O– O–
OH HO
OH OH
NH2
N N N N
NAD+
O
HOCH2 C CH2OPO3 2–
Fosfato de dihidroxiacetona
H H
pro-R
C—NH2
O
NADH

Figura 17.8 La oxidación biológica de un alcohol (*sn*-glicerol 3-fosfato) para dar una cetona (fosfato de dihidroxiacetona). Este mecanismo es el opuesto exacto de la reducción de la cetona que se mostró anteriormente en la figura 17.4.

Problema 17.14

¿Qué alcoholes darían los productos siguientes por oxidación?

(a) O **(b)** CH3 CH3CHCHO **(c)** O

Problema 17.15

¿Qué productos esperaría a partir de la oxidación de los compuestos siguientes con CrO_3 en ácido acuoso? ¿Y con periodinano Dess-Martin?

(a) 1-hexanol **(b)** 2-hexanol **(c)** Hexanal

17.8 Protección de alcoholes

Con frecuencia sucede, particularmente durante la síntesis de moléculas complejas, que un grupo funcional en una molécula interfiere con una reacción que se pretende realizar en un segundo grupo funcional en alguna otra parte de la misma molécula. Por ejemplo, en este capítulo vimos que los reactivos de Grignard no pueden prepararse a partir de un haloalcohol debido a que el enlace C−Mg no es compatible con la presencia de un grupo −OH ácido en la misma molécula.

Hidrógeno ácido

$$HO-CH_2CH_2CH_2-Br \xrightarrow[\text{Éter}]{\text{Mg}} \!\!\!\!\!\!\!\!\times\;\; HO-CH_2CH_2CH_2-MgBr$$

No formado

Cuando surge este tipo de incompatibilidad, en algunas ocasiones es posible superar el problema *protegiendo* el grupo funcional interferente. La protección involucra tres pasos: (1) la introducción de un **grupo protector** para bloquear la función interferente, (2) realizar la reacción deseada y (3) eliminar el grupo protector.

Uno de los métodos más comunes de la protección de alcoholes es por la reacción con un clorotrialquilsilano, $Cl-SiR_3$, para producir un éter trialquilsililo, $R'-O-SiR_3$. Con frecuencia se utiliza clorotrimetilsilano y la reacción se realiza en la presencia de una base, como la trietilamina, para ayudar a formar el anión alcóxido a partir del alcohol y para eliminar el producto secundario HCl producido a partir de la reacción.

$$R-O-H + (H_3C)_3Si-Cl \xrightarrow{:N(CH_2CH_3)_3} R-O-Si(CH_3)_3 + (CH_3CH_2)_3NH^+ \; Cl^-$$

Un alcohol — Clorotrimetil-silano — Un éter trimetilsilil (TMS)

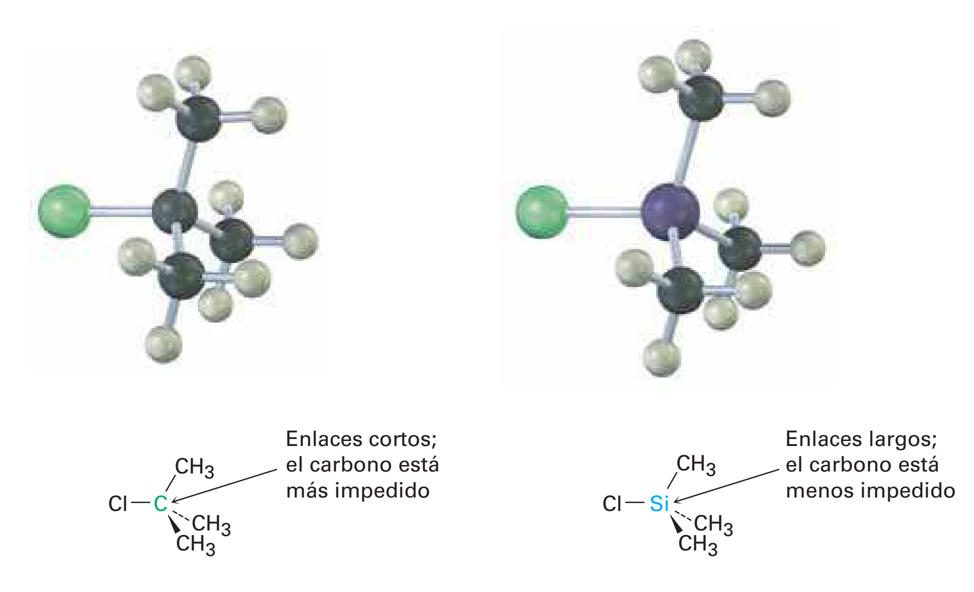
Por ejemplo:

$$\text{Ciclohexanol (C}_6H_{11}OH) \xrightarrow[(CH_3CH_2)_3N]{(CH_3)_3SiCl} C_6H_{11}-O-Si(CH_3)_3 \quad [C_6H_{11}-OTMS]$$

Ciclohexanol — Éter ciclohexil trimetilsilil (94%)

El otro paso formador de éteres es una reacción parecida a la S_N2 del ion alcóxido en el átomo de silicio, con la pérdida concurrente del anión cloruro saliente; sin

embargo, a diferencia de la mayor parte de las reacciones S_N2, esta reacción ocurre en un centro *terciario* —un átomo de silicio trialquilsustituido—. La reacción ocurre debido a que el átomo de silicio que se ubica en el tercer periodo es mayor que el carbono y forma enlaces más largos; por tanto, los tres sustituyentes metilo unidos al silicio presentan menos impedimento estérico para un ataque que en su análogo cloruro de *ter*-butilo.



Longitud de enlace C–C: 154 pm **Longitud de enlace C–Si: 195 pm**

Al igual que la mayor parte de los éteres, los cuales estudiaremos en el siguiente capítulo, los éteres de tetrametilsililo (TMS) son relativamente no reactivos; no tienen hidrógenos ácidos y no reaccionan con los agentes oxidantes, con los agentes reductores o con los reactivos de Grignard; sin embargo, reaccionan con ácido acuoso o con ion fluoruro para regenerar el alcohol.

$$C_6H_{11}–O–Si(CH_3)_3 \xrightarrow{H_3O^+} C_6H_{11}OH + (CH_3)_3SiOH$$

Éter ciclohexil trimetilsililo → **Ciclohexanol**

Para resolver ahora el problema planteado al inicio de esta sección, es posible utilizar un haloalcohol en una reacción de Grignard empleando una secuencia de protección; por ejemplo, podemos añadir 3-bromo-1-propanol al acetaldehído por la ruta mostrada en la **figura 17.9**.

Figura 17.9 Uso de un alcohol TMS protegido durante una reacción de Grignard.

Etapa 1 Proteger el alcohol:

$$HOCH_2CH_2CH_2Br + (CH_3)_3SiCl \xrightarrow{(CH_3CH_2)_3N} (CH_3)_3SiOCH_2CH_2CH_2Br$$

Etapa 2a Formar el reactivo de Grignard:

$$(CH_3)_3SiOCH_2CH_2CH_2Br \xrightarrow[\text{Éter}]{Mg} (CH_3)_3SiOCH_2CH_2CH_2MgBr$$

Etapa 2b Realizar la reacción de Grignard:

$$(CH_3)_3SiOCH_2CH_2CH_2MgBr \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ CH_3CHO} (CH_3)_3SiOCH_2CH_2CH_2CH(OH)CH_3$$

Etapa 3 Eliminar el grupo protector:

$$(CH_3)_3SiOCH_2CH_2CH_2CH(OH)CH_3 \xrightarrow{H_3O^+} HOCH_2CH_2CH_2CH(OH)CH_3 + (CH_3)_3SiOH$$

Problema 17.16

Los éteres de TMS pueden eliminarse por el tratamiento con ion fluoruro, así como por la hidrólisis catalizada por ácido. Proponga un mecanismo para la reacción del éter ciclohexil TMS con LiF. El fluorotrimetilsilano es un producto.

17.9 Fenoles y sus usos

Históricamente, el comienzo de la Primera Guerra Mundial proveyó un estímulo para la preparación industrial de grandes cantidades de fenol sintético, el cual se necesitó como materia prima para fabricar el explosivo ácido pícrico (2,4,6-trinitrofenol). Actualmente, se fabrican aproximadamente 8 millones de toneladas métricas de fenol al año en el mundo para su uso en productos como resina de baquelita y en adhesivos para pegar la madera laminada.

El fenol se fabricó por varios años por el proceso de Dow, en el que el clorobenceno reacciona con NaOH a temperatura y presión altas **(sección 16.8)**. Sin embargo, ahora se utiliza una síntesis alternativa a partir del isopropilbenceno, comúnmente llamado *cumeno*. El cumeno reacciona con aire a temperaturas altas por oxidación bencílica a través de un mecanismo por radicales para formar hidroperóxido de cumeno, el cual se convierte en fenol y en acetona por el tratamiento con ácido. Éste es un proceso particularmente eficiente debido a que se preparan al mismo tiempo dos sustancias químicas valiosas.

$$C_6H_5CH(CH_3)_2 \xrightarrow[\text{Calor}]{O_2} C_6H_5C(CH_3)_2OOH \xrightarrow{H_3O^+} C_6H_5OH + H_3C\text{–}CO\text{–}CH_3$$

Cumeno (isopropilbenceno) — **Cumeno hidroperóxido** — **Fenol** — **Acetona**

Como se muestra en la **figura 17.10**, la reacción se produce por la protonación del oxígeno seguida por el cambio del grupo fenilo del carbono al oxígeno, con simultánea pérdida de agua. La readición de agua produce entonces un intermediario llamado *hemiacetal,* un compuesto que contiene un grupo −OR y un grupo −OH unido al mismo átomo de carbono, que se descompone en fenol y acetona.

Figura 17.10 | **MECANISMO**

El mecanismo de la formación del fenol por el rearreglo catalizado por ácido del hidroperóxido de cumeno.

1 La protonación del grupo hidroperóxido en el átomo de oxígeno terminal da un ion oxonio . . .

2 . . . el cual experimenta rearreglo por la migración del anillo de fenilo del carbono al oxígeno, expulsando agua como grupo saliente y formando un carbocatión.

3 La adición nucleofílica de agua al carbocatión produce otro ion oxonio . . .

4 . . . el cual se rearregla por un desplazamiento del protón de un oxígeno al otro.

5 La eliminación del fenol da acetona como coproducto y regenera el catalizador ácido.

Además de su uso en la fabricación de resinas y adhesivos, el fenol es también el material de partida para la síntesis de fenoles clorados y los conservadores de alimentos BHT (butilhidroxitolueno) y BHA (butilhidroxianisol). El pentaclorofenol, un preservador de madera muy utilizado, se prepara por la reacción de fenol con Cl_2 en exceso. El herbicida 2,4-D (ácido 2,4-diclorofenoxiacético) es preparado a partir de 2,4-diclorofenol y el hexaclorofeno, agente antiséptico usado en hospitales, es preparado a partir de 2,4,5-triclorofenol.

Pentaclorofenol (preservador de madera)

Ácido 2,4-diclorofenoxiacético, 2,4-D (herbicida)

Hexaclorofeno (antiséptico)

El conservador de alimentos BHT se prepara por la alquilación de Friedel-Crafts del *p*-metilfenol (*p*-cresol) con 2-metilpropeno en presencia de ácido; el BHA se prepara de manera similar por la alquilación de *p*-metoxifenol.

BHT

BHA

Problema 17.17

Muestre el mecanismo de la reacción del *p*-metilfenol con 2-metilpropeno y el catalizador H_3PO_4 para producir el aditivo alimenticio BHT.

17.10 Reacciones de fenoles

Reacciones de sustitución electrofílica aromática

El grupo hidroxilo es un activador poderoso, un sustituyente orientador orto y para en las reacciones de sustitución electrofílica aromática **(sección 16.4)**. Como resultado, los fenoles son sustratos altamente reactivos para las reacciones de halogenación electrofílica, nitración, sulfonación y de Friedel-Crafts.

Oxidación de fenoles: quinonas

Los fenoles no experimentan oxidación en la misma forma que los alcoholes debido a que no tienen un átomo de hidrógeno en el carbono enlazado al hidroxilo; en cambio, la oxidación de un fenol produce ciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona o **quinona**. Muchos agentes oxidantes diferentes llevarán a cabo la transformación con $Na_2Cr_2O_7$, una elección para fenoles simples y el nitrosodisulfonato de potasio, $[(KSO_3)_2NO]$ llamado sal de Fremy, utilizada en casos más complejos.

OH

$Na_2Cr_2O_7$

H_2O

O

O

Fenol **Benzoquinona (79%)**

Las quinonas son una clase interesante y valiosa de compuestos debido a sus propiedades de óxido-reducción o *redox*. Pueden reducirse fácilmente a **hidroquinonas** (*p*-dihidroxibencenos) con reactivos como $NaBH_4$ y $SnCl_2$, las hidroquinonas pueden reoxidarse fácilmente a quinonas con $Na_2Cr_2O_7$.

O

O

$SnCl_2$, H_2O

$Na_2Cr_2O_7$

OH

OH

Benzoquinona **Hidroquinona**

Las propiedades redox de las quinonas son cruciales en el funcionamiento de las células vivas, donde los compuestos llamados *ubiquinonas* actúan como agentes oxidantes bioquímicos para mediar el proceso de transferencia de electrones involucrado en la producción de energía. Las ubiquinonas, también llamadas *coenzimas* Q, son componentes de las células de todos los organismos aerobios, desde la bacteria más sencilla hasta los humanos, y se les nombra así debido a su presencia ubicua en la naturaleza.

O

CH_3O CH_3

CH_3

CH_3O $(CH_2CH{=}CCH_2)_nH$

O

Ubiquinonas (n = 1–10)

La función de las ubiquinonas en la mitocondria de las células es mediar el proceso de respiración en el que se transportan los electrones del agente reductor biológico NADH al oxígeno molecular. A través de una serie compleja de pasos, el resultado final es un ciclo donde el NADH se oxida a NAD^+, el O_2 se reduce a agua y se produce energía. La ubiquinona únicamente actúa como un intermediario y no se altera.

Paso 1

NADH (Forma reducida) + H^+ + [quinona: O, O, CH_3O, CH_3O, CH_3, R] ⟶ [hidroquinona: OH, OH, CH_3O, CH_3O, CH_3, R] + NAD^+ (Forma oxidada)

Paso 2

[hidroquinona: OH, OH, CH_3O, CH_3O, CH_3, R] + $\frac{1}{2}O_2$ ⇌ [quinona: O, O, CH_3O, CH_3O, CH_3, R] + H_2O

Cambio neto: NADH + $\frac{1}{2}O_2$ + H^+ ⟶ NAD^+ + H_2O

17.11 Espectroscopía de alcoholes y fenoles

Espectroscopía de infrarrojo

Los alcoholes tienen una fuerte absorción de estiramiento del C—O de casi 1050 cm^{-1} y una absorción de estiramiento del O—H característica en 3300 a 3600 cm^{-1}. La posición exacta del estiramiento del O—H depende de la fuerza del enlace del hidrógeno en la molécula. Los alcoholes no asociados muestran una absorción bien definida cerca de 3600 cm^{-1}, mientras que los alcoholes unidos al hidrógeno muestran una absorción amplia en el intervalo de 3300 a 3400 cm^{-1}. La absorción del hidroxilo unido al hidrógeno aparece en 3350 cm^{-1} en el espectro IR del ciclohexanol **(figura 17.11)**.

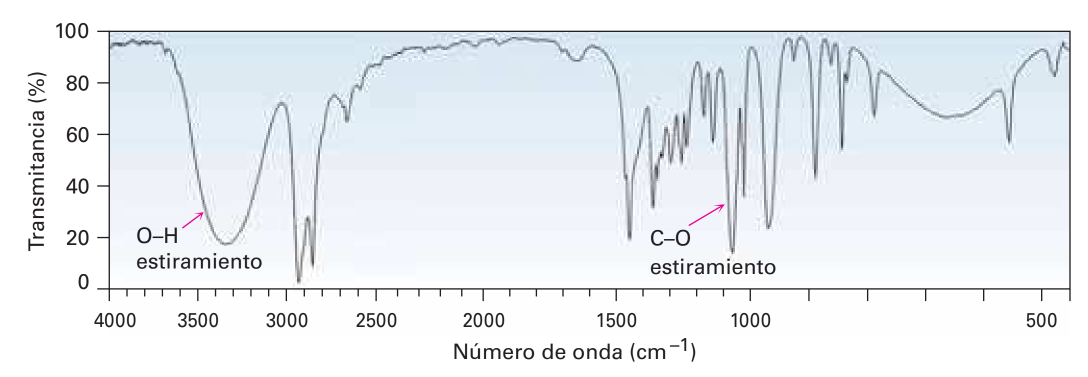


Figura 17.11 El espectro infrarrojo del ciclohexanol. Se indican las absorciones de estiramiento características del O—H y del C—O.

Los fenoles muestran una absorción amplia de IR característica en 3500 cm^{-1} debida al grupo –OH, así como las bandas aromáticas usuales en 1500 y en 1600 cm^{-1} **(figura 17.12)**. En el fenol, son visibles los picos del anillo aromático monosustituido en 690 y 760 cm^{-1}.

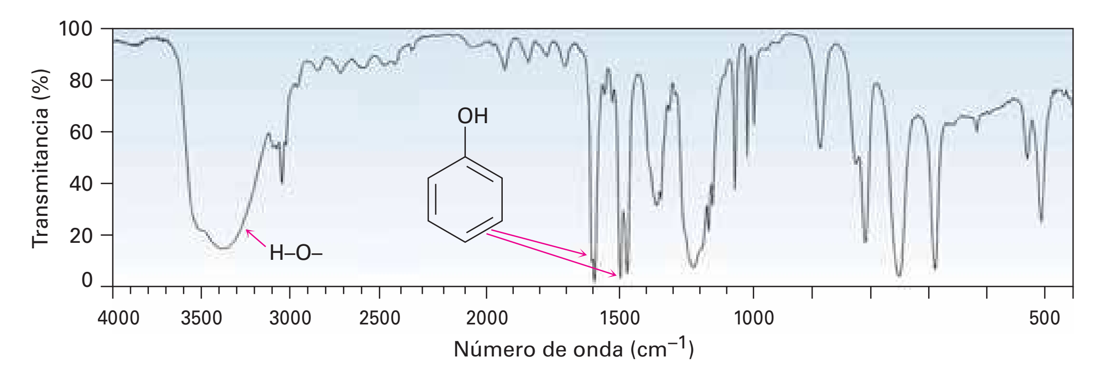


Figura 17.12 El espectro infrarrojo del fenol.

Problema 17.18

Suponga que necesita preparar 5-colesten-3-ona a partir del colesterol. ¿Cómo puede utilizar la espectroscopía de IR para decir si la reacción fue exitosa? ¿Qué diferencias buscaría en los espectros de IR de la materia prima y del producto?

CH_3, CH_3, H, H, H, H, HO, H — $\xrightarrow[H_3O^+]{CrO_3}$ — CH_3, CH_3, H, H, H, H, O

Colesterol **5-Colesten-3-ona**

Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

Los átomos de carbono unidos a los grupos –OH atractores de electrones están desprotegidos y absorben en un campo más bajo en el espectro de ^{13}C-RMN de lo que lo harían los carbonos de alcanos típicos. La mayor parte de las absorciones de los carbonos de alcoholes se encuentran en el intervalo de 50 a 80 δ, como ilustra la siguiente información para el ciclohexanol:

OH
69.5 δ
35.5 δ
24.4 δ
25.9 δ

Los alcoholes también muestran absorciones características en el espectro de ^{1}H-RMN. Los hidrógenos en el átomo de carbono enlazado al oxígeno están desprotegidos por el efecto atractor de electrones del oxígeno cercano y sus absorciones ocurren en el intervalo de 3.4 a 4.5 δ. Sin embargo, por lo general no se observa el desdoblamiento espín-espín entre el protón del O—H de un alcohol y los protones vecinos en el carbono. La mayor parte de las muestras contienen pequeñas cantidades de impurezas ácidas, las cuales catalizan un intercambio del protón del O—H en una escala de tiempo tan rápida que se elimina el desdoblamiento espín-espín. Con frecuencia es posible tomar ventaja de este rápido intercambio del protón para identificar la posición de la absorción del O—H. Si se adiciona una pequeña cantidad de agua deuterada, D_2O, al tubo de la muestra de la RMN, el protón del O—H se intercambia rápidamente por el deuterio, y la absorción del hidroxilo desaparece del espectro.

$$\text{—C—O—H} \underset{}{\overset{D_2O}{\rightleftharpoons}} \text{—C—O—D} + \text{HDO}$$

El desdoblamiento espín-espín típico *se* observa entre los protones en el carbono enlazado al oxígeno y otros vecinos; por ejemplo, la señal de los dos protones $-CH_2O-$ en el 1-propanol se desdobla en un triplete por acoplamiento con los protones vecinos del $-CH_2-$ **(figura 17.13)**.

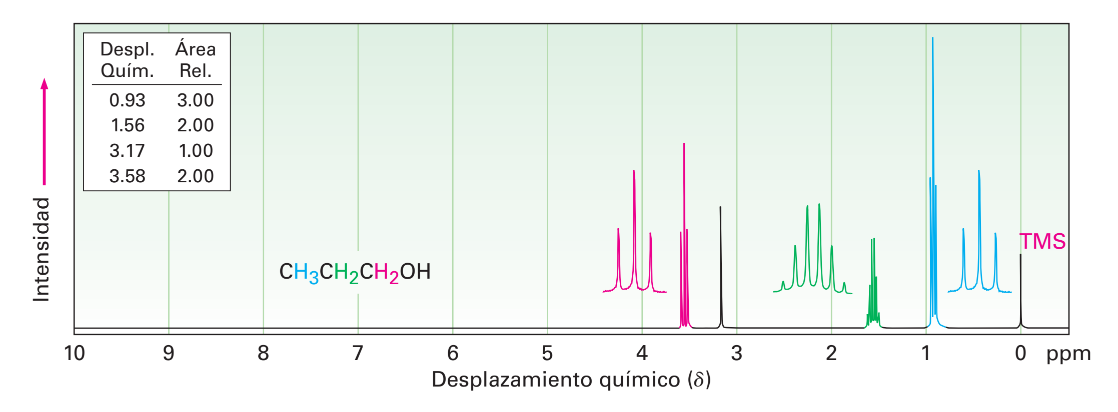


Figura 17.13 El espectro de ^{1}H-RMN del 1-propanol. Los protones en el carbono enlazado al oxígeno se dividen en un triplete en 3.58 δ.

Los fenoles, como todos los compuestos aromáticos, muestran absorciones de ^{1}H-RMN cerca de 7 a 8 δ, la posición esperada para los protones del anillo aromático **(sección 15.7)**. Además, los protones del O—H del fenol absorben en 3 a 8 δ. En ningún caso estas absorciones son un diagnóstico único para los fenoles, dado que otros tipos de protones absorben en el mismo intervalo.

Problema 17.19

Cuando se determina el espectro de ^{1}H-RMN de un alcohol en el disolvente sulfóxido de dimetilo (DMSO) en vez de en cloroformo, el intercambio del protón del O—H es lento y se ve el desdoblamiento de espín-espín entre el protón del O—H y los protones del C—H en el carbono adyacente. ¿Qué multiplicidades de espín esperaría de los protones del hidroxilo en los alcoholes siguientes?

(a) 2-Metil-2-propanol **(b)** Ciclohexanol **(c)** Etanol
(d) 2-Propanol **(e)** Colesterol **(f)** 1-Metilciclohexanol

Espectrometría de masas

Como se mencionó previamente en la **sección 12.3**, los alcoholes experimentan fragmentación en el espectrómetro de masas por dos rutas características, ruptura alfa y deshidratación. En la ruta de la ruptura alfa, se rompe un enlace C−C cercano al grupo hidroxilo, produciendo un radical neutro más un catión que contiene oxígeno estabilizado por resonancia.

$$\left[RCH_2\text{—}C(OH)\right]^{+\cdot} \xrightarrow{\text{Ruptura alfa}} RCH_2\cdot + \left[\ddot{O}H\text{—}C^{+} \longleftrightarrow {}^{+}\ddot{O}H\text{=}C\right]$$

En la ruta de la deshidratación se elimina el agua, produciendo un catión radical de alqueno.

$$\left[H\text{—}C\text{—}C\text{—}OH\right]^{+\cdot} \xrightarrow{\text{Deshidratación}} H_2O + \left[C\text{=}C\right]^{+\cdot}$$

Ambos modos de fragmentación se aprecian en el espectro de masas del 1- butanol **(figura 17.14)**. El pico en $m/z = 56$ se debe a la pérdida de agua del ion molecular, y el pico en $m/z = 31$ se debe a una ruptura alfa.

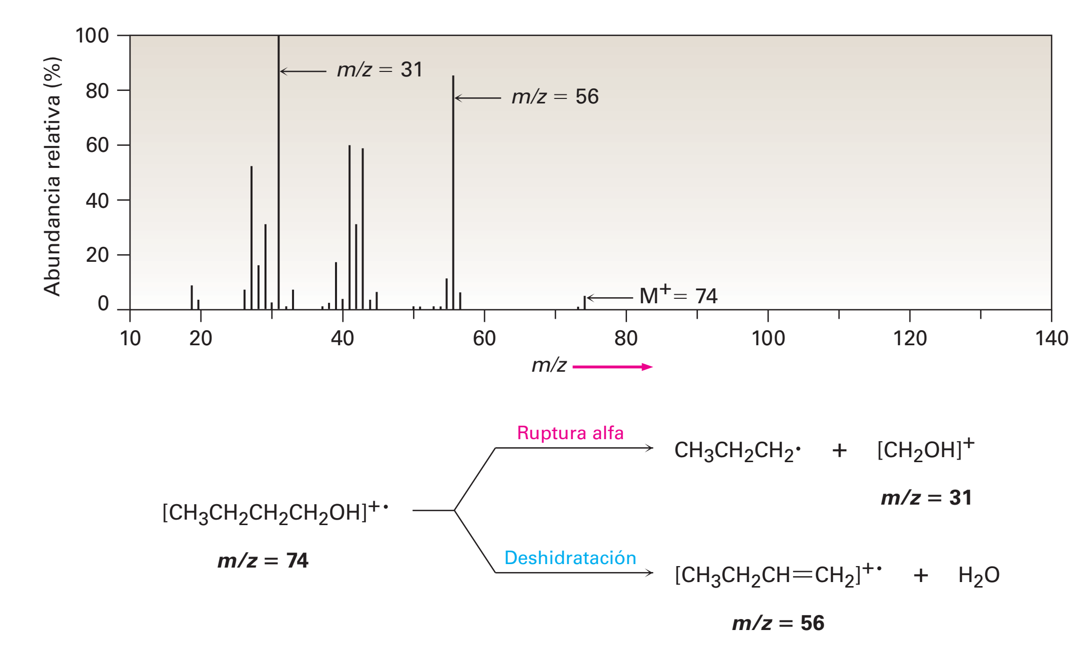


Figura 17.14 Espectro de masas de 1-butanol ($M^+ = 74$). La deshidratación da un pico en $m/z = 56$ y la fragmentación por ruptura alfa da un pico en $m/z = 31$.

© Bettmann/CORBIS

El alcoholímetro de Harger se introdujo en 1938 para ayudar a castigar a los conductores ebrios.

UNA MIRADA MÁS PROFUNDA

Etanol: químico, medicamento, veneno

La producción de etanol por la fermentación de granos y azúcares es una de las reacciones orgánicas conocidas más antigua, que data de por lo menos hace 8000 años en el Medio Oriente y quizá de hasta 9000 años en China. La fermentación se realiza añadiendo levadura a una disolución acuosa de azúcar, donde las enzimas rompen los carbohidratos en etanol y en CO_2. Como se notó en la introducción del capítulo, en Estados Unidos se producen aproximadamente 4 mil millones de galones de etanol al año por medio de la fermentación, esencialmente la cantidad entera es utilizada para fabricar el combustible para automóviles E90.

$$\underset{\text{Un carbohidrato}}{C_6H_{12}O_6} \xrightarrow{\text{Levadura}} 2\ CH_3CH_2OH \quad + \quad 2\ CO_2$$

El etanol se clasifica para propósitos médicos como depresor del sistema nervioso central (SNC). Sus efectos; es decir estar ebrio, se parecen a la respuesta humana a los anestésicos. Se presenta una excitabilidad inicial y un incremento en el comportamiento social, pero esto resulta de la depresión de la inhibición más que de la estimulación. Con una concentración de alcohol en la sangre de 0.1 a 0.3% se afecta la coordinación motora, acompañada por la pérdida de equilibrio, habla confusa y amnesia. Cuando la concentración de alcohol en la sangre aumenta de 0.3 a 0.4% se presentan náuseas y pérdida de conciencia. En más de 0.6%, se afecta las respiración espontánea y la regulación cardiovascular, lo que lleva finalmente a la muerte. La DL_{50} del etanol es de 10.6 g/kg (*Una mirada más profunda* del capítulo 1).

El paso del etanol a través del organismo comienza con su absorción en el estómago y en el intestino delgado, seguida por la rápida distribución a todos los fluidos y órganos del cuerpo. En la glándula pituitaria, el etanol inhibe la producción de una hormona que regula el flujo urinario, lo que ocasiona el incremento en la producción de orina y la deshidratación. En el estómago, el etanol estimula la producción de ácido; el etanol ocasiona que los vasos sanguíneos de todo el cuerpo se dilaten, lo que resulta en el enrojecimiento de la piel y en la sensación de calor a medida que la sangre se mueve en los vasos capilares debajo de la superficie. El resultado no es el calentamiento del cuerpo, sino un incremento en la pérdida de calor superficial.

El metabolismo del etanol se efectúa principalmente en el hígado y procede por la oxidación en dos pasos, primero a acetaldehído (CH_3CHO) y luego a ácido acético (CH_3CO_2H). Cuando están presentes continuamente en el cuerpo, el etanol y el acetaldehído son tóxicos, lo que conduce a la devastación física y al deterioro metabólico observados en los alcohólicos crónicos. Por lo regular el hígado sufre el mayor daño dado que es el sitio principal del metabolismo del alcohol.

En Estados Unidos mueren cada año aproximadamente 17 000 personas por accidentes automovilísticos relacionados con el alcohol. Por tanto, los 50 estados —Massachusetts fue el último en acceder— han hecho ilegal conducir con una concentración de alcohol en la sangre (BAC, por sus siglas en inglés) por encima del 0.08%. Afortunadamente, se han diseñado pruebas sencillas para medir la concentración de alcohol en la sangre. La *prueba del breathalyzer* (o alcoholímetro) mide la concentración del alcohol en el aire expirado por el cambio de color que ocurre cuando el agente oxidante dicromato de potasio ($K_2Cr_2O_7$) de color naranja brillante se reduce a cromo(III) azul-verde. La prueba del *Intoxilyzer* (o Intoxicómetro) utiliza la espectroscopía de IR para medir los niveles de alcohol en la sangre y en el aire expirado; sólo hay que respirar en la máquina y permitir que el espectro diga la historia.

Resumen

En los capítulos anteriores nos hemos centrado en el desarrollo de las ideas generales de la reactividad orgánica, mirando a la química de los hidrocarburos y los haluros de alquilo y algunas de las herramientas utilizadas en los estudios estructurales. Logrado esto, ahora hemos iniciado en este capítulo el estudio de los grupos funcionales que contienen oxígeno que se encuentran en la parte central de la química orgánica y biológica.

Los **alcoholes** están entre los más versátiles de todos los compuestos orgánicos. Se encuentran muy distribuidos en la naturaleza, son importantes en la industria y tienen una química inusualmente rica. Los métodos de síntesis de alcoholes que más se utilizan comienzan con los compuestos carbonílicos. Los aldehídos, ésteres y ácidos carboxílicos se reducen por la reacción con $LiAlH_4$ para dar alcoholes primarios (RCH_2OH); las cetonas se reducen para producir alcoholes secundarios (R_2CHOH).

Los alcoholes también se preparan por la reacción de compuestos carbonílicos con reactivos de Grignard, RMgX. La adición de un reactivo de Grignard al formaldehído produce un alcohol primario; la adición a un aldehído produce un alcohol secundario y la adición a una cetona o a un éster produce un alcohol terciario. La reacción de Grignard está limitada por el hecho de que los reactivos de Grignard no pueden prepararse a partir de halogenuros de alquilo que contienen grupos funcionales reactivos en la misma molécula. En algunas ocasiones este problema puede evitarse al **proteger** el grupo funcional interferente. Los alcoholes se protegen con frecuencia por la formación de éteres de trimetilsililo (TMS).

Los alcoholes experimentan muchas reacciones y pueden convertirse en varios otros grupos funcionales; pueden deshidratarse para dar alquenos por el tratamiento con $POCl_3$ y transformarse en halogenuros de alquilo por el tratamiento con PBr_3 o con $SOCl_2$. Además, los alcoholes son débilmente ácidos ($pK_a \approx 16–18$) y reaccionan con bases fuertes y con metales alcalinos para formar **aniones alcóxido**, los cuales se utilizan con frecuencia en síntesis orgánica. Quizá la reacción más importante de los alcoholes es su oxidación a compuestos carbonílicos; los alcoholes primarios producen aldehídos o ácidos carboxílicos, los alcoholes secundarios producen cetonas, pero por lo general los alcoholes terciarios no se oxidan.

Los **fenoles** son las contrapartes aromáticas de los alcoholes, pero son más ácidos ($pKa \approx 10$) debido a que los **aniones fenóxido** correspondientes están estabilizados por resonancia por la deslocalización de la carga negativa en el anillo aromático. La sustitución del anillo aromático por un grupo atractor de electrones aumenta la acidez del fenol y la sustitución por un grupo donador de electrones disminuye la acidez. Los fenoles pueden oxidarse a **quinonas** y las quinonas pueden reducirse a **hidroquinonas**.

Términos clave

alcohol (ROH), 620
fenol (ArOH), 620
grupo protector, 648
hidroquinona, 653
ion alcóxido (RO^-), 624
ion fenóxido (ArO^-), 624
quinona, 653

Resumen de reacciones

1. Síntesis de alcoholes
   (a) Reducción de compuestos carbonílicos (sección 17.4)
      (1) Aldehídos

$$RCHO \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. } NaBH_4 \text{ o } LiAlH_4} RCH_2OH$$

Alcohol primario

(continúa)

(2) Cetonas

$$\mathrm{R{-}C({=}O){-}R'} \xrightarrow[\text{2. } \mathrm{H_3O^+}]{\text{1. } \mathrm{NaBH_4} \text{ o } \mathrm{LiAlH_4}} \mathrm{R{-}C(R')(H){-}OH}$$

Alcohol secundario

(3) Ésteres

$$\mathrm{R{-}C({=}O){-}OR'} \xrightarrow[\text{2. } \mathrm{H_3O^+}]{\text{1. } \mathrm{LiAlH_4}} \mathrm{R{-}C(H)(H){-}OH} + \mathrm{R'OH}$$

Alcohol primario

(4) Ácidos carboxílicos

$$\mathrm{R{-}C({=}O){-}OH} \xrightarrow[\text{2. } \mathrm{H_3O^+}]{\text{1. } \mathrm{LiAlH_4}} \mathrm{R{-}C(H)(H){-}OH}$$

Alcohol primario

(b) Adición de reactivos de Grignard a compuestos carbonílicos (sección 17.5)

(1) Formaldehído

$$\mathrm{H{-}C({=}O){-}H} \xrightarrow[\text{2. } \mathrm{H_3O^+}]{\text{1. } \mathrm{R'MgBr}\text{, éter}} \mathrm{R'{-}C(H)(H){-}OH}$$

Alcohol primario

(2) Aldehídos

$$\mathrm{R{-}C({=}O){-}H} \xrightarrow[\text{2. } \mathrm{H_3O^+}]{\text{1. } \mathrm{R'MgBr}\text{, éter}} \mathrm{R{-}C(R')(H){-}OH}$$

Alcohol secundario

(3) Cetonas

$$\mathrm{R{-}C({=}O){-}R''} \xrightarrow[\text{2. } \mathrm{H_3O^+}]{\text{1. } \mathrm{R'MgBr}\text{, éter}} \mathrm{R{-}C(R'')(R'){-}OH}$$

Alcohol terciario

(4) Ésteres

$$\mathrm{R{-}C({=}O){-}OR''} \xrightarrow[\text{2. } \mathrm{H_3O^+}]{\text{1. } \mathrm{R'MgBr}\text{, éter}} \mathrm{R{-}C(R')(R'){-}OH} + \mathrm{R''OH}$$

Alcohol terciario

2. Reacciones de alcoholes
   (a) Deshidratación (sección 17.6)
      (1) Alcoholes terciarios

H, OH; C—C; R, R —(H_3O^+)→ C=C con R, R

      (2) Alcoholes secundarios y terciarios

H, OH; C—C —($POCl_3$ / Piridina)→ C=C

   (b) Oxidación (sección 17.7)
      (1) Alcoholes primarios

R–C(H)(H)–OH —(Periodinano Dess-Martin / CH_2Cl_2)→ R–C(=O)–H

Aldehído

R–C(H)(H)–OH —(CrO_3 / H_3O^+, acetona)→ R–C(=O)–OH

Ácido carboxílico

      (2) Alcoholes secundarios

R–C(H)(OH)–R′ —(Periodinano Dess-Martin / CH_2Cl_2)→ R–C(=O)–R′

Cetona

3. Oxidación de fenoles a quinonas (sección 17.10)

Fenol (OH) —($Na_2Cr_2O_7$ / H_2O)→ quinona (O, O)

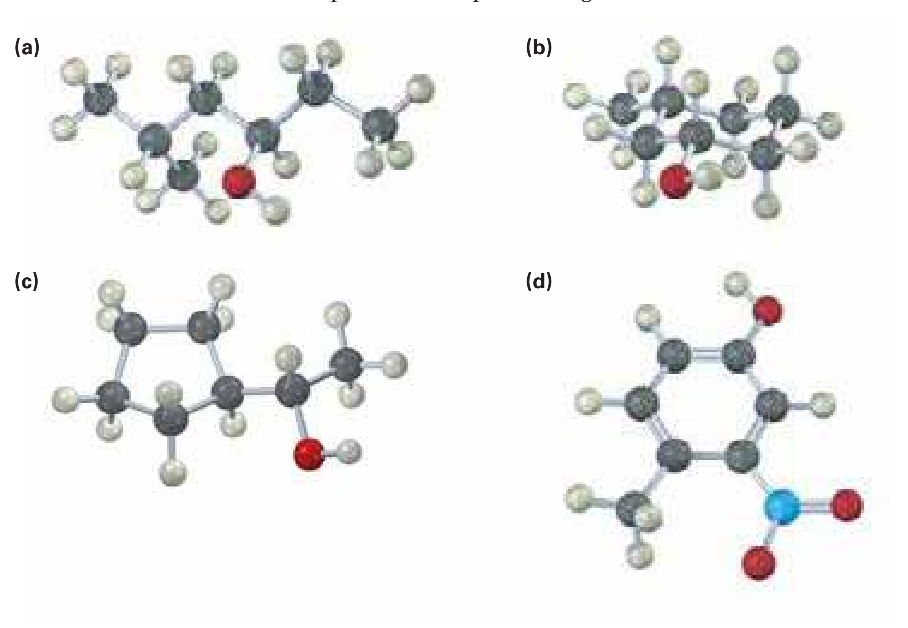
| Ejercicios

OWL Versiones interactivas de estos problemas están disponibles en OWL para Química orgánica.

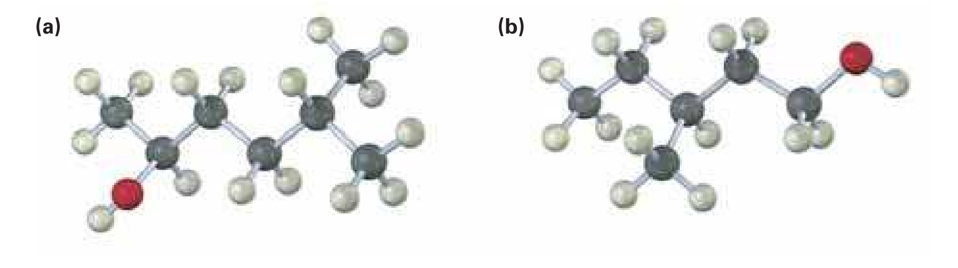
Visualización de la química

(Los problemas 17.1 a 17.19 aparecen dentro del capítulo.)

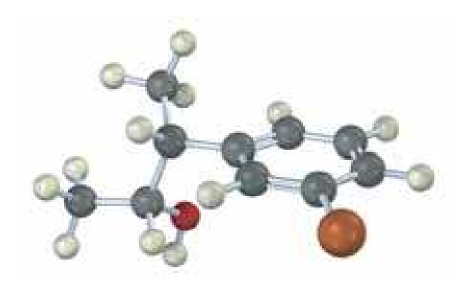
17.20 Dé los nombres de la IUPAC para los compuestos siguientes:



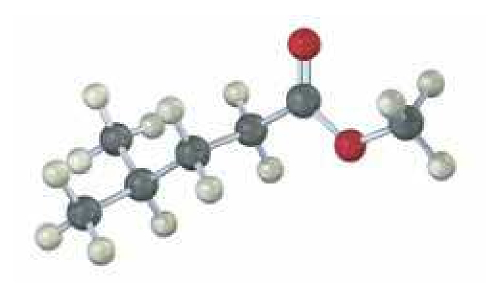
17.21 Dibuje las estructuras del (de los) compuesto(s) carbonílico(s) que podrían prepararse a partir de cada uno de los siguientes alcoholes y muestre los productos que obtendría por el tratamiento de cada alcohol con (i) Na metálico, (ii) $SOCl_2$ y (iii) periodinano Dess-Martin.



17.22 Prediga el producto de la reacción de la siguiente sustancia (café rojizo = Br) con:
(a) PBr_3 **(b)** H_2SO_4 acuoso **(c)** $SOCl_2$
(d) Periodinano Dess-Martin **(e)** Br_2, $FeBr_3$



17.23 Prediga el producto de la reacción de la siguiente sustancia con:
(a) $NaBH_4$; después H_3O^+ **(b)** $LiAlH_4$; después H_3O^+
(c) 2 CH_3CH_2MgBr; después H_3O^+

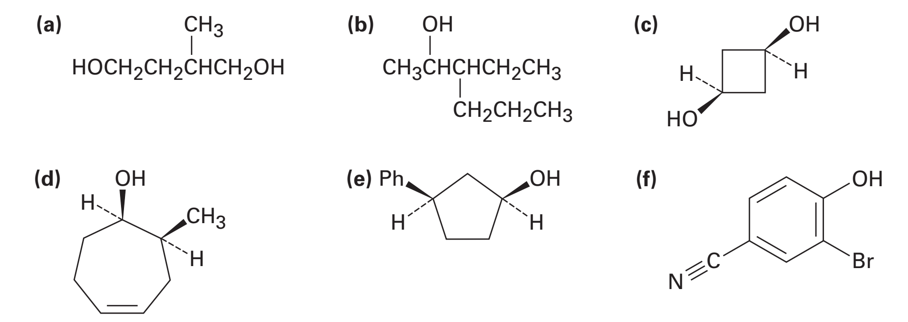


17.24 Nombre y asigne estereoquímica *R* o *S* al(a los) producto(s) que obtendría por la reacción de la siguiente sustancia con bromuro de etilmagnesio. ¿El producto es quiral? ¿Es ópticamente activo? Explique.

Problemas adicionales

Nomenclatura de alcoholes

17.25 Dé los nombres IUPAC de los compuestos siguientes:



17.26 Dibuje y nombre los ocho alcoholes isoméricos con la fórmula $C_5H_{12}O$.

17.27 ¿Cuáles de los ocho alcoholes que identificó en el problema 17.26 reaccionan con CrO_3 en ácido acuoso? Muestre los productos que esperaría de cada reacción.

17.28 El llamado *bombicol*, que es la feromona sexual secretada por la hembra de la polilla del gusano de seda, tiene la fórmula $C_{16}H_{28}O$ y el nombre sistemático (10*E*,12*Z*)-10,12-hexadecadien-1-ol. Dibuje el bombicol mostrando la geometría correcta para los dos enlaces dobles.

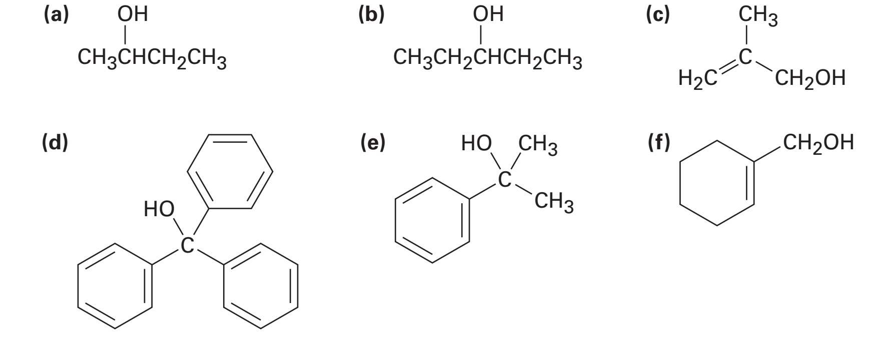
17.29 El *carvacrol* es una sustancia natural aislada a partir del orégano, del tomillo y de la mejorana. ¿Cuál es su nombre IUPAC?

CH3
CH3CH
OH
CH3

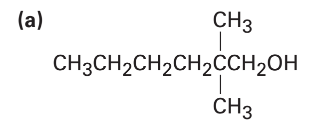
Carvacrol

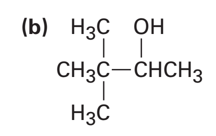
Síntesis de alcoholes

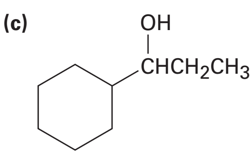
17.30 ¿Con qué reactivo de Grignard y con qué compuesto carbonílico podría comenzar para preparar los alcoholes siguientes?



17.31 ¿Qué compuestos carbonílicos reduciría para preparar los siguientes alcoholes? Enliste todas las posibilidades.

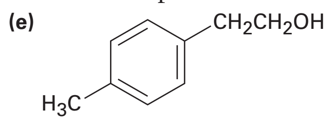
(a)


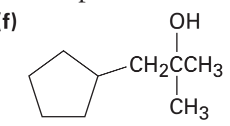
(b)


(c)


17.32 ¿Con qué compuestos carbonílicos podría comenzar a preparar los siguientes compuestos por la reacción de Grignard? Enliste todas las posibilidades.

(a) 2-Metil-2-propanol **(b)** 1-Etilciclohexanol
(c) 3-Fenil-3-pentanol **(d)** 2-Fenil-2-pentanol

(e)


(f)


17.33 ¿Cómo sintetizaría los siguientes alcoholes, a partir de benceno y otros alcoholes de seis o menos átomos de carbono como sus únicos reactivos orgánicos?

(a) OH, CH_2CH_3 (sobre ciclohexano)

(b) $CH_3CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2OH$

(c) HO, CH_3, C, $CH_2CH_2CH_3$ (sobre benceno)

(d) $CH_3CH(CH_3)CH_2CH(OH)CH_2CH_3$

Reacciones de alcoholes

17.34 ¿Qué productos obtendría de la reacción del 1-pentanol con los siguientes reactivos?

(a) PBr_3 **(b)** $SOCl_2$
(c) CrO_3, H_2O, H_2SO_4 **(d)** Periodinano Dess-Martin

17.35 ¿Cómo prepararía los siguientes compuestos a partir del 2-feniletanol? Puede requerirse más de un paso.

(a) Estireno ($PhCH{=}CH_2$) **(b)** Fenilacetaldehído ($PhCH_2CHO$)
(c) Ácido fenilacético ($PhCH_2CO_2H$) **(d)** Ácido benzoico
(e) Etilbenceno **(f)** Benzaldehído
(g) 1-Feniletanol **(h)** 1-Bromo-2-feniletano

17.36 ¿Cómo prepararía los siguientes compuestos a partir del 1-feniletanol? Puede requerirse más de un paso.

(a) Acetofenona ($PhCOCH_3$) **(b)** Alcohol bencílico
(c) Ácido *m*-bromobenzoico **(d)** 2-Fenil-2-propanol

17.37 ¿Cómo podría preparar las siguientes sustancias a partir del ciclopentanol? Puede requerirse más de un paso.

(a) Ciclopentanona **(b)** Ciclopenteno
(c) 1-Metilciclopentanol **(d)** *trans*-2-Metilciclopentanol

17.38 ¿Qué productos esperaría obtener de la reacción del 1-metilciclohexanol con los siguientes reactivos?

(a) HBr **(b)** NaH **(c)** H_2SO_4 **(d)** $Na_2Cr_2O_7$

Mecanismos

17.39 La evidencia para los carbocationes intermediarios en la deshidratación de alcoholes catalizada por ácido proviene de la observación de que en algunas ocasiones ocurren rearreglos. Proponga un mecanismo que explique la formación del 2,3-dimetil-2-buteno a partir del 3,3-dimetil-2-butanol.

17.40 La deshidratación catalizada por ácido del 2,2-dimetilciclohexanol produce una mezcla de 1,2-dimetilciclohexeno e isopropildenciclopentano. Proponga un mecanismo que explique la formación de ambos productos.

Isopropilidenciclopentano

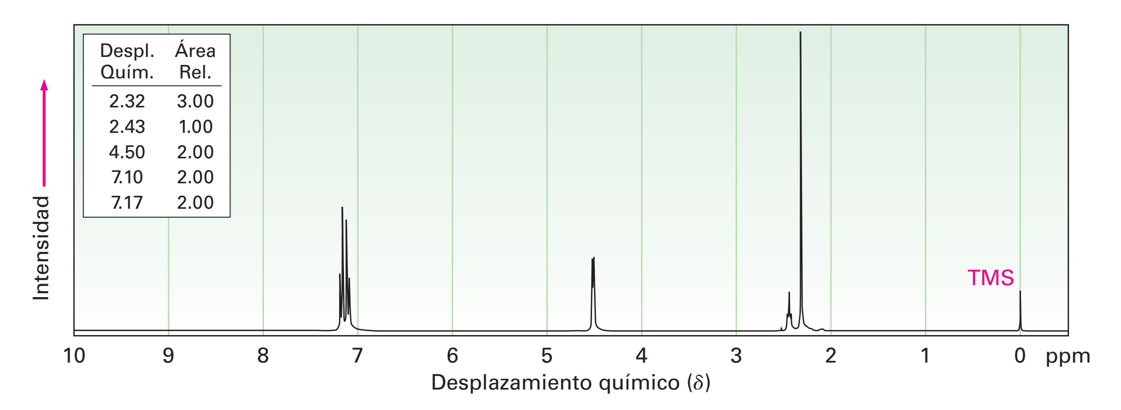
17.41 Los epóxidos reaccionan con reactivos de Grignard para producir alcoholes. Proponga un mecanismo.

17.42 El tratamiento del siguiente epóxido con ácido acuoso produce un carbocatión intermediario que reacciona con agua para dar un diol como producto. Muestre la estructura del carbocatión y proponga un mecanismo para el segundo paso.

17.43 La reducción de la 2-butanona con $NaBH_4$ produce 2-butanol. ¿El producto es quiral? ¿Es ópticamente activo? Explique.

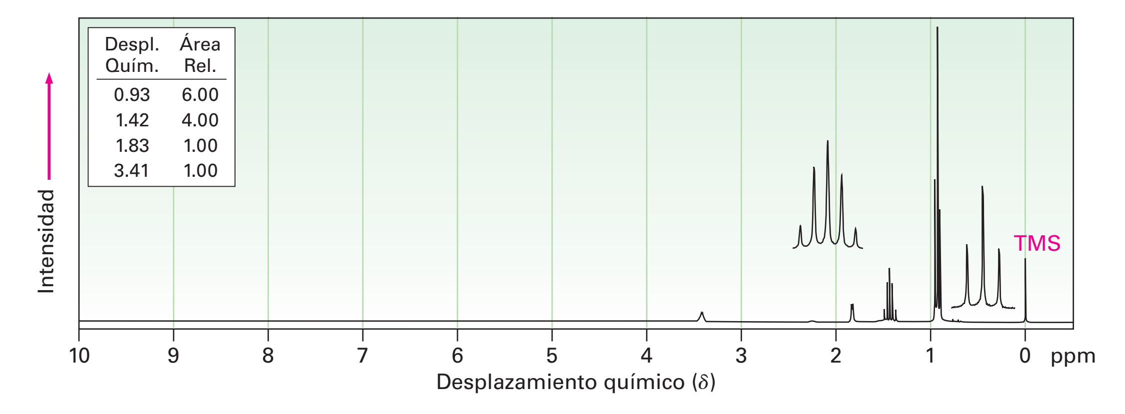
Espectroscopía

17.44 El siguiente espectro de ^{1}H-RMN es el de un alcohol, $C_8H_{10}O$. Proponga una estructura.

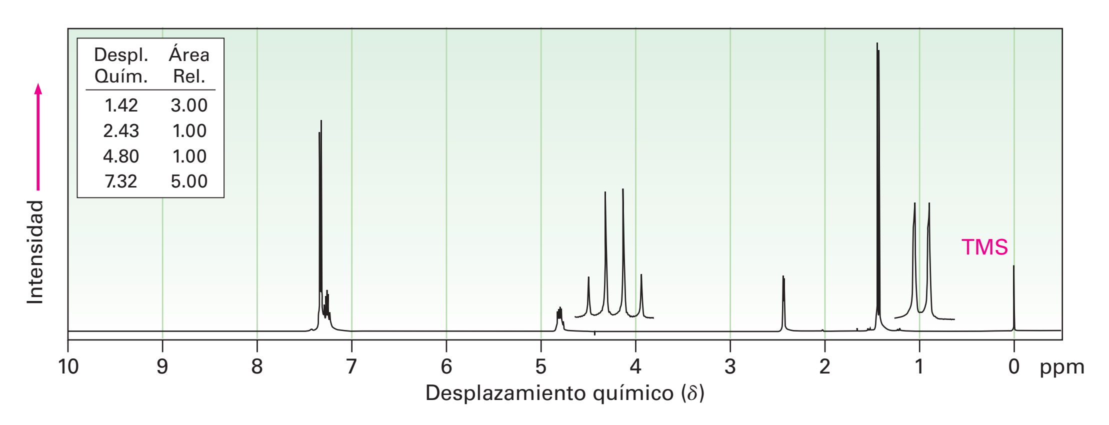


17.45 Proponga estructuras para los alcoholes que tienen los siguientes espectros de ^{1}H-RMN:

(a) $C_5H_{12}O$

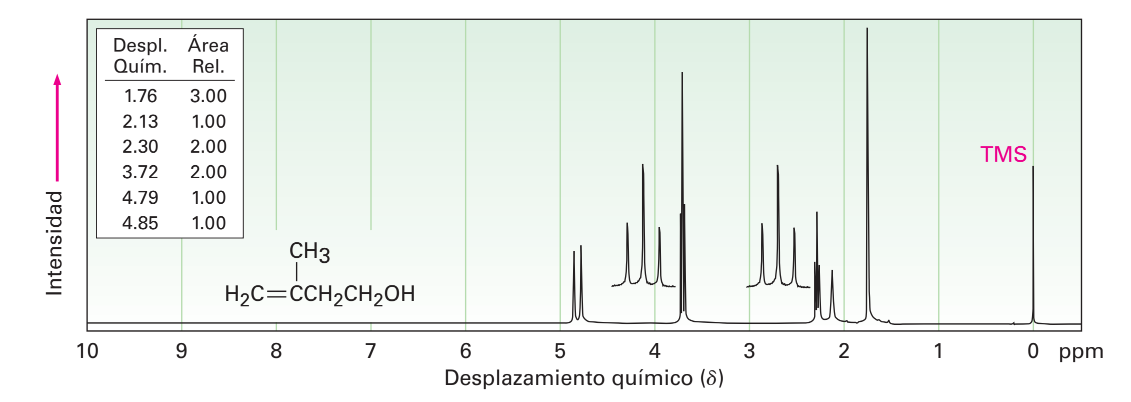


(b) $C_8H_{10}O$



17.46 Proponga una estructura consistente con la siguiente información espectral para un compuesto $C_8H_{18}O_2$:
IR: 3350 cm^{-1}
^{1}H-RMN: 1.24 δ (12 H, singulete); 1.56 δ (4 H, singulete); 1.95 δ (2 H, singulete)

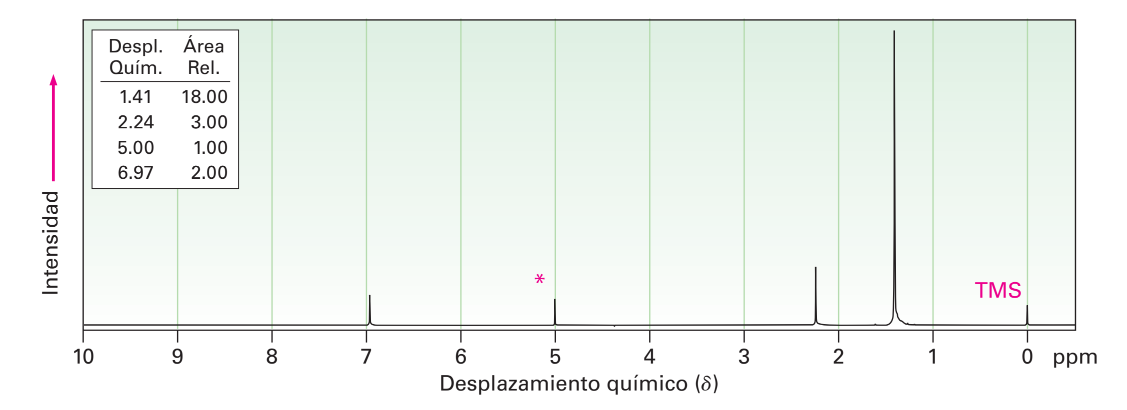
17.47 El espectro de ^{1}H-RMN mostrado es el del 3-metil-3-buten-1-ol. Asigne todos los picos de resonancia observados a protones específicos, y explique los patrones de desdoblamiento.



17.48 Un compuesto de estructura desconocida da la siguiente información espectroscópica:
Espectro de masas: $M^+ = 88.1$
IR: 3600 cm^{-1}
^{1}H-RMN: 1.4 δ (2 H, cuarteto, $J = 7$ Hz); 1.2 δ (6 H, singulete); 1.0 δ (1 H, singulete); 0.9 δ (3 H, triplete, $J = 7$ Hz)
^{13}C-RMN: 74, 35, 27, 25 δ

(a) Suponga que el compuesto contiene C y H, pero puede o no contener O, dé tres fórmulas moleculares posibles.
(b) ¿Cuántos protones (H) contiene el compuesto?
(c) ¿Qué grupo(s) funcional(es) contiene el compuesto?
(d) ¿Cuántos carbonos contiene el compuesto?
(e) ¿Cuál es la fórmula molecular del compuesto?
(f) ¿Cuál es la estructura del compuesto?
(g) Asigne las señales en el espectro de ^{1}H-RMN de la molécula a los protones indicados.

17.49 Proponga una estructura para un compuesto $C_{15}H_{24}O$ que tiene el siguiente espectro de ^{1}H-RMN. El pico marcado por un asterisco desaparece cuando se adiciona D_2O a la muestra.



Problemas generales

17.50 ¿Cómo realizaría las siguientes transformaciones?

(a) CO_2H **?** → CO_2H

(b) CO_2H **?** → CH_2OH

(c) CO_2H **?** → CH_2SH

17.51 La benzoquinona es un excelente dienófilo en la reacción de Diels-Alder. ¿Qué producto esperaría de la reacción de benzoquinona con 1 equivalente de 1,3-butadieno? ¿Y a partir de la reacción con 2 equivalentes de 1,3-butadieno?

17.52 Clasifique los siguientes fenoles sustituidos en orden de mayor a menor acidez y explique su respuesta:

OH   F, OH CH_3O, OH   N≡C, OH

17.53 El cloruro de bencilo puede convertirse en benzaldehído por el tratamiento con nitrometano y una base. La reacción involucra la conversión inicial del nitrometano en su anión, seguida por la reacción S_N2 del anión con cloruro de bencilo y la reacción E2 subsecuente. Escriba con detalle el mecanismo, utilizando flechas curvas para indicar el flujo electrónico en cada paso.

CH_2Cl + H, H, C=N$^+$, O$^-$, O$^-$ ⟶ O, C, H

Cloruro de bencilo **Anión nitrometano** **Benzaldehído**

17.54 La reacción de (*S*)-3-metil-2-pentanona con bromuro de metilmagnesio seguida por la acidificación produce 2,3-dimetil-2-pentanol. ¿Cuál es la estereoquímica del producto? ¿El producto es ópticamente activo?

$CH_3CH_2CH(CH_3)C(=O)CH_3$ **3-Metil-2-pentanona**

17.55 La testosterona es una de las hormonas esteroidales masculinas más importante. Cuando se deshidrata la testosterona por el tratamiento con ácido, ocurre un rearreglo para generar el producto mostrado. Proponga un mecanismo que explique esta reacción.

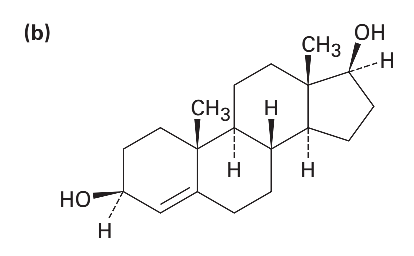
CH_3 OH H CH_3 H H H O ⟶ (H_3O^+) CH_3 CH_3 H H H O

Testosterona

17.56 Comenzando a partir de la testosterona (problema 17.55), ¿cómo prepararía las siguientes sustancias?

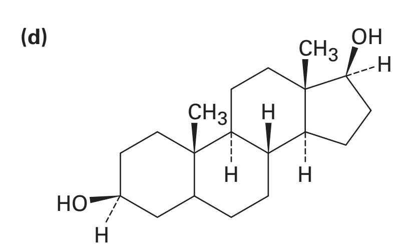
(a)

(b)



(c)

(d)



17.57 El *p*-nitrofenol y el 2,6-dimetil-4-nitrofenol tienen un pK_a = 7.15, pero el 3,5-dimetil-4-nitrofenol tiene un pK_a = 8.25. ¿Por qué el 3,5-dimetil-4-nitrofenol es mucho menos ácido?

pK_a = 7.15 **pK_a = 7.15** **pK_a = 8.25**

17.58 El compuesto **A**, $C_{10}H_{18}O$, experimenta la reacción con H_2SO_4 diluido a 25 °C para producir una mezcla de dos alquenos, $C_{10}H_{16}$. El producto alqueno principal, **B**, únicamente da ciclopentanona después del tratamiento con ozono seguido por la reducción con zinc en ácido acético. Escriba las reacciones involucradas e identifique **A** y **B**.

17.59 El compuesto **A**, $C_5H_{10}O$, es uno de los bloques de construcción básicos de la naturaleza. Todos los esteroides y varios otros compuestos de procedencia natural se construyen a partir del compuesto **A**. El análisis espectroscópico de **A** genera la siguiente información:

IR: 3400 cm^{-1}; 1640 cm^{-1}

^1H-RMN: 1.63 δ (3 H, singulete); 1.70 δ (3 H, singulete); 3.83 δ (1 H, singulete ancho); 4.15 δ (2 H, doblete, J = 7 Hz); 5.70 δ (1 H, triplete, J = 7 Hz)

(a) ¿Cuántos enlaces dobles y/o anillos tiene **A**?

(b) A partir del espectro IR, ¿cuál es la identidad del grupo funcional que contiene oxígeno?

(c) ¿Qué tipos de protones son responsables de las absorciones de RMN enlistadas?

(d) Proponga una estructura para **A**.

17.60 La deshidratación del *trans*-2-metilciclopentanol con $POCl_3$ en piridina produce predominantemente 3-metilciclopenteno. ¿La estereoquímica de esta deshidratación es sin o anti? ¿Puede sugerir una razón para la formación del producto observado? (¡Construya modelos moleculares!)

17.61 El 2,3-dimetil-2,3-butanodiol tiene el nombre común *pinacol*. Al calentarse con ácido acuoso, el pinacol se rearregla en *pinacolona*, 3,3-dimetil-2-butanona. Sugiera un mecanismo para esta reacción.

Pinacol **Pinacolona**

17.62 Como regla, los alcoholes axiales se oxidan un poco más rápido que los alcoholes ecuatoriales. ¿Cuál esperaría que se oxide más rápido, el *cis*-4-*ter*-butilciclohexanol o el *trans*-4-*ter*-butilciclohexanol? Dibuje la conformación de silla más estable de cada molécula.

17.63 Proponga una síntesis del biciclohexilideno, comenzando a partir de la ciclohexanona como la única fuente de carbono.

Biciclohexilideno

17.64 Un problema encontrado con frecuencia en la oxidación de alcoholes primarios a ácidos es que en algunas ocasiones se producen ésteres como subproductos; por ejemplo, la oxidación de etanol produce ácido acético y acetato de etilo.

$$CH_3CH_2OH \xrightarrow{CrO_3} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH + CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3$$

Proponga un mecanismo que explique la formación del acetato de etilo. Tome en cuenta la reacción reversible entre los aldehídos y los alcoholes:

17.65 Identifique los reactivos **a-f** en el siguiente esquema:

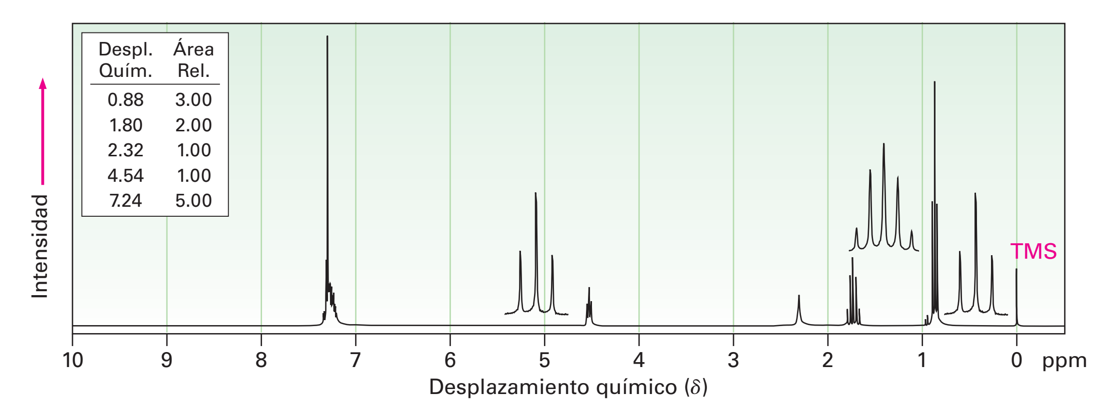
17.66 La galactosa, un constituyente del disacárido lactosa encontrado en los productos cotidianos, es metabolizada por una ruta que incluye la isomerización de UDP-galactosa a UDP-glucosa, donde UDP = difosfato de uridililo. La enzima responsable de la transformación utiliza NAD^+ como cofactor. Proponga un mecanismo.

UDP-galactosa ⇌ UDP-glucosa

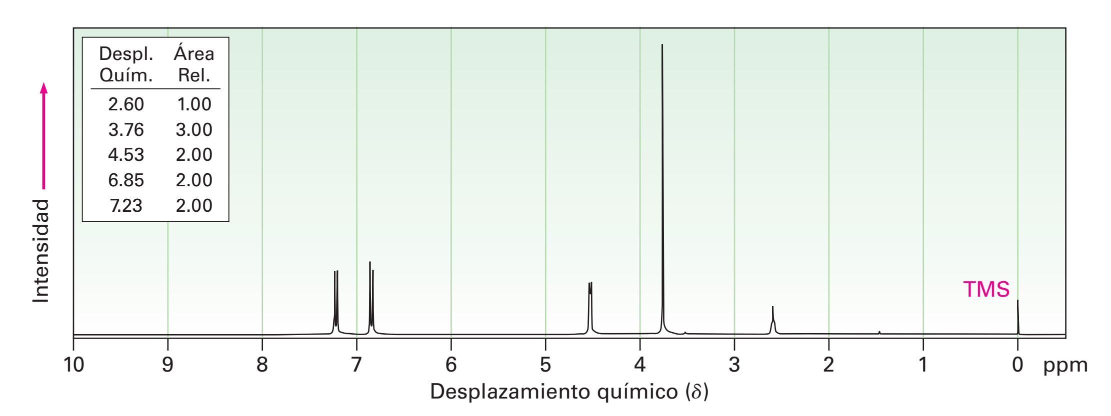
UDP-galactosa **UDP-glucosa**

17.67 Proponga estructuras para los alcoholes que tienen los siguientes espectros de ^{1}H-RMN:

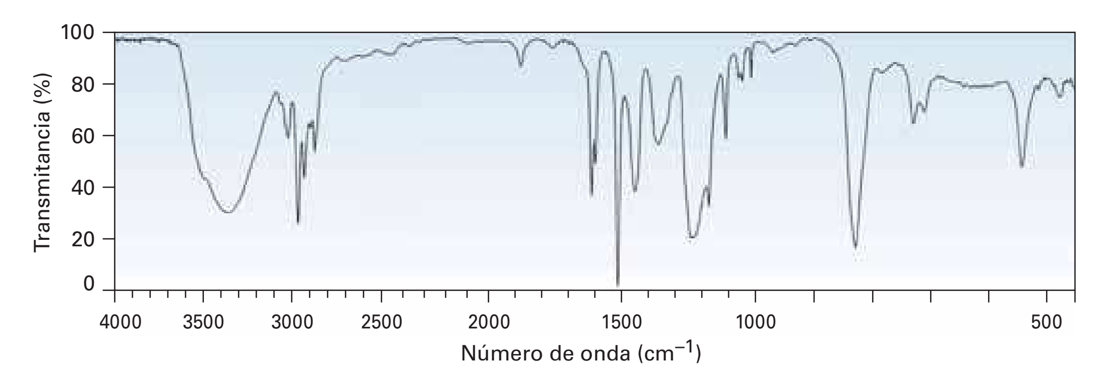
(a) $C_9H_{12}O$

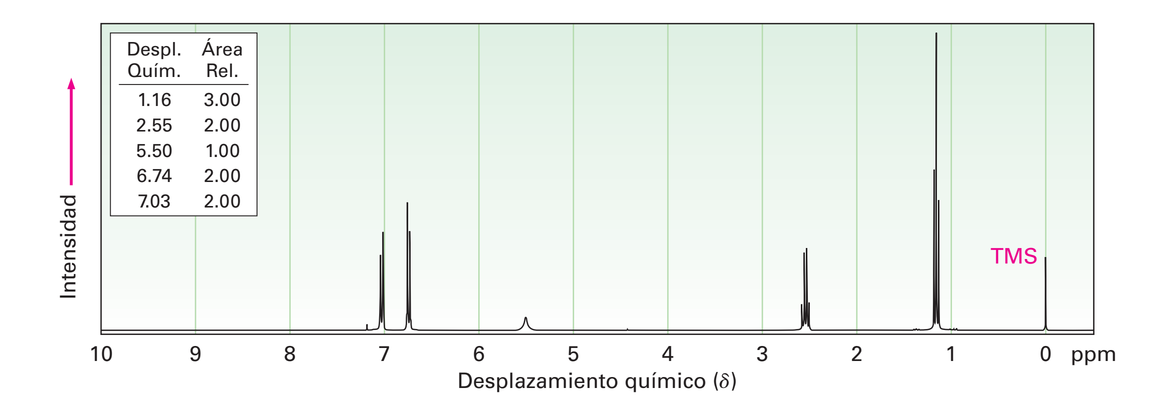


(b) $C_8H_{10}O_2$



17.68 El compuesto **A**, $C_8H_{10}O$, tiene los espectros IR y de ^{1}H-RMN mostrados. Proponga una estructura consistente con los espectros observados y asigne cada pico en el espectro de RMN. Note que la absorción en 5.5 δ desaparece cuando se adiciona D_2O.





17.69 La reducción de compuestos carbonílicos por la reacción con hidruro (H**:**$^-$) y la adición de Grignard por la reacción con halogenuros de organomagnesio (R**:**$^-$ $^+$MgBr), son ejemplos de las *reacciones de adición nucleofílica carbonílica*. ¿Qué producto análogo piensa que podría resultar de la reacción del ion cianuro con una cetona?

$$(CH_3)_2C{=}O \xrightarrow[H_3O^+]{CN^-} ?$$

17.70 Los éteres pueden prepararse por la reacción de un ion alcóxido o fenóxido con un halogenuro de alquilo primario; por ejemplo, el anisol resulta de la reacción de fenóxido de sodio con yodometano. ¿Qué tipo de reacción está ocurriendo? Muestre el mecanismo.

$$C_6H_5O^-\ Na^+ + CH_3I \longrightarrow C_6H_5OCH_3$$

Fenóxido de sodio **Anisol**

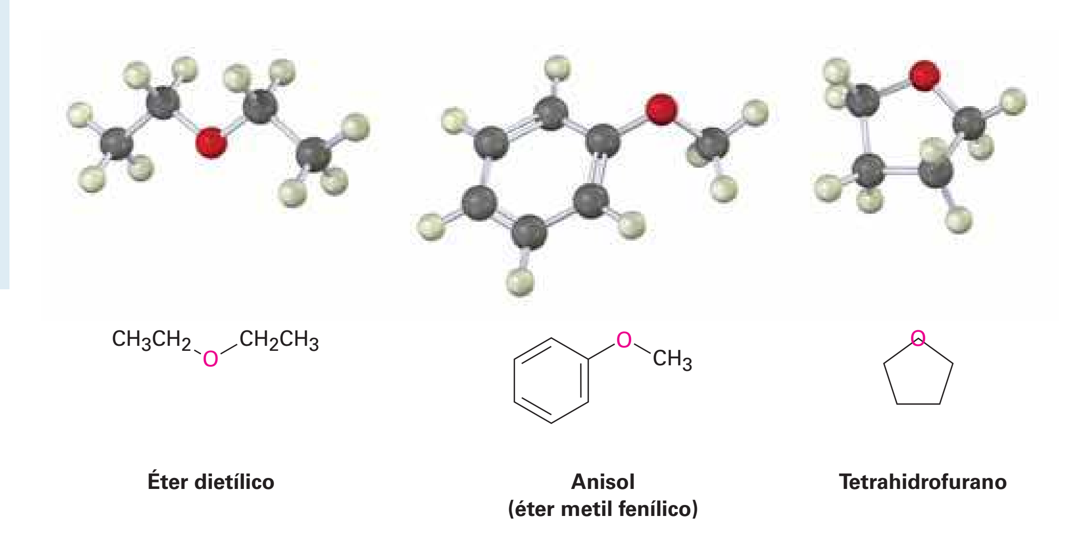
18

El olor terrible e inolvidable de los zorrillos se debe a una mezcla de varios tioles simples. © Comstock Images /Jupiterimages

Éteres y epóxidos: tioles y sulfuros

Los **éteres (R—O—R′)**, al igual que los alcoholes que vimos en el capítulo anterior, son derivados orgánicos del agua pero tienen dos grupos orgánicos unidos al mismo átomo de oxígeno en lugar de uno. Los grupos orgánicos pueden ser alquilo, arilo o vinilo, y el átomo de oxígeno puede estar en una cadena abierta o en un anillo.

Quizás el éter más conocido es el dietílico, el cual tiene una larga historia de uso medicinal como anestésico y de uso industrial como disolvente. Otros éteres útiles incluyen el anisol, un éter aromático de olor agradable utilizado en perfumería y el tetrahidrofurano (THF), un éter cíclico utilizado frecuentemente como disolvente.



Los **tioles (R—S—H)** y los **sulfuros (R—S—R′)** son los análogos de azufre de los alcoholes y los éteres, respectivamente, y ambos grupos funcionales se encuentran en varias biomoléculas, aunque no tan comúnmente como sus análogos que contienen oxígeno.

¿Por qué este capítulo? Este capítulo finaliza la revisión de los grupos funcionales con enlaces sencillos C—O y C—S que se inició en el capítulo 17. Nos enfocaremos principalmente en los éteres y sólo daremos un breve vistazo a los tioles y a los sulfuros antes de continuar con una amplia revisión de los compuestos con enlaces C═O en los capítulos 19 a 23.

OWL Ingrese a OWL para Química orgánica en **www.cengage.com/owl** para ver tutoriales y simulaciones, desarrollar habilidades para resolver problemas y una completa asignación de tareas en línea por parte de su profesor.

18.1 Nombres y propiedades de los éteres

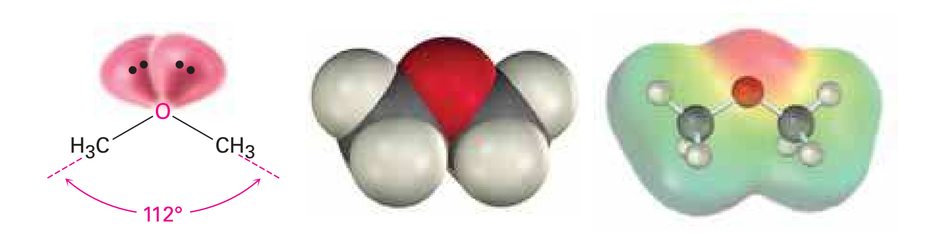
Los éteres sencillos sin otros grupos funcionales, se nombran identificando los dos sustituyentes orgánicos y anteponiendo la palabra *éter*.

Éter metil isopropílico **Éter etil fenílico**

Si están presentes otros grupos funcionales, el grupo funcional éter se considera un sustituyente *alcoxi*, por ejemplo:

***p*-Dimetoxibenceno** **4-*ter*-Butoxi-1-ciclohexeno**

Al igual que los alcoholes, los éteres tienen casi la misma geometría que la del agua. Los enlaces R—O—R tienen un ángulo de enlace aproximadamente tetraédrico (112° en el éter dimetílico) y el átomo de oxígeno tiene hibridación sp^3.



El átomo de oxígeno electronegativo les da a los éteres un pequeño momento dipolar y los puntos de ebullición de los éteres son con frecuencia un poco más altos que los puntos de ebullición de los alcanos equiparables. La tabla 18.1 compara los puntos de ebullición de algunos éteres comunes y los hidrocarburos correspondientes.

Tabla 18.1 Comparación de los puntos de ebullición de éteres e hidrocarburos

Éter	Punto de ebullición °C	Hidrocarburo	Punto de ebullición °C
CH_3OCH_3	−25	$CH_3CH_2CH_3$	−45
$CH_3CH_2OCH_2CH_3$	34.6	$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_3$	36
O (anillo de cinco miembros)	65	(anillo de cinco miembros)	49
$C_6H_5OCH_3$	158	$C_6H_5CH_2CH_3$	136

Los éteres son relativamente estables y no reactivos en varios aspectos, pero algunos éteres reaccionan lentamente con el oxígeno del aire para dar *peróxidos*, compuestos que contienen un enlace O—O. Los peróxidos de éteres con baja masa molecular, como el éter diisopropílico y el tetrahidrofurano, son explosivos y extremadamente peligrosos, aun en cantidades pequeñas. Los éteres son muy útiles como disolventes en el laboratorio, pero siempre deben utilizarse con cuidado y no almacenarse por largos periodos.

Problema 18.1

Nombre los siguientes éteres:

(a) $CH_3CH(CH_3)OCH(CH_3)CH_3$

(b) ciclopentil—$OCH_2CH_2CH_3$

(c) p-Br—C₆H₄—OCH_3

(d) ciclohexenil—OCH_3

(e) $CH_3CH(CH_3)CH_2OCH_2CH_3$

(f) $H_2C{=}CHCH_2OCH{=}CH_2$

18.2 Síntesis de éteres

El éter dietílico y otros éteres simétricos sencillos se preparan industrialmente por la deshidratación de alcoholes catalizada por ácido sulfúrico. La reacción ocurre por el desplazamiento S_N2 del agua de una molécula de etanol protonada por el átomo de oxígeno de un segundo etanol. Desafortunadamente, el método se limita al uso con alcoholes primarios, debido a que los alcoholes secundarios y terciarios se deshidratan por un mecanismo E1 para producir alquenos **(sección 17.6)**.

$$CH_3CH_2OH \xrightarrow{H_3O^+} [CH_3CH_2OH_2^+] \xrightarrow[S_N2]{CH_3CH_2OH} [CH_3CH_2O^+(H)CH_2CH_3] + H_2O \longrightarrow CH_3CH_2OCH_2CH_3 + H_3O^+$$

Síntesis de éteres de Williamson

El método que más se utiliza para la preparación de éteres es por medio de la *síntesis de éteres de Williamson*, en la cual un ion alcóxido reacciona con un halogenuro de alquilo primario o un tosilato en una reacción S_N2. Como vimos anteriormente en la **sección 17.2**, por lo general el ion alcóxido se prepara por la reacción de un alcohol con una base fuerte como el hidruro de sodio, NaH.

$$\text{Ciclopentanol} \xrightarrow[THF]{NaH} \text{Ion alcóxido } (C_5H_9O^-\ Na^+) \xrightarrow{CH_3-I} \text{Éter metil ciclopentílico (74\%)}$$

Ciclopentanol **Ion alcóxido** **Éter metil ciclopentílico (74%)**

Una variación útil de la síntesis de Williamson involucra el óxido de plata, Ag_2O, como una base suave en vez de NaH. En estas condiciones, el alcohol libre reacciona directamente con el halogenuro de alquilo, de tal manera que no es necesario preformar el alcóxido metálico intermediario. Los azúcares reaccionan particularmente bien; por ejemplo, la glucosa reacciona con yodometano en exceso en presencia de Ag_2O para generar un pentaéter con un rendimiento de 85%.

$$\text{α-D-Glucosa} \xrightarrow[Ag_2O]{CH_3I} \text{α-D-Glucosa pentametil éter (85\%)} + AgI$$

α-D-Glucosa **α-D-Glucosa pentametil éter (85%)**

Debido a que la síntesis de Williamson es una reacción S_N2, está sujeta a todas las restricciones usuales, como se explicó en la **sección 11.3**. Los halogenuros primarios y los tosilatos funcionan mejor debido a que la reacción de eliminación E2 competitiva puede ocurrir con sustratos más impedidos; por tanto, los éteres asimétricos deben sintetizarse por la reacción entre el alcóxido más impedido y el halogenuro menos impedido, y no a la inversa; por ejemplo, el éter *ter*-butil metílico, una sustancia utilizada en la década de 1990 como un potenciador de octano en la gasolina, se prepara mejor por la reacción del ion *ter*-butóxido con yodometano en vez de la reacción del ion metóxido con 2-cloro-2-metilpropano.

$$(CH_3)_3C{-}O^- + CH_3{-}I \longrightarrow (CH_3)_3C{-}O{-}CH_3 + I^-$$

***ter*-Butóxido** **Yodometano** **Éter *ter*-butil metílico**

$$\left[CH_3O^- + (CH_3)_3C{-}Cl \longrightarrow (CH_3)_2C{=}CH_2 + CH_3OH + Cl^- \right]$$

2-Cloro-2-metilpropano **2-Metilpropeno**

Problema 18.2

¿Por qué supone que sólo los éteres simétricos se preparan por el procedimiento de deshidratación catalizada por ácido sulfúrico? ¿Qué producto(s) esperaría obtener si llevará a cabo la reacción entre el etanol y el 1-propanol? ¿En qué relación se formarían los productos si los dos alcoholes tuvieran la misma reactividad?

Problema 18.3

¿Cómo prepararía los siguientes éteres utilizando la síntesis de Williamson?

(a) Éter metil propílico **(b)** Anisol (éter metil fenílico)
(c) Éter bencil isopropílico **(d)** Éter etil 2-2-dimetilpropílico

Alcoximercuración de alquenos

En la **sección 8.4** vimos que los alquenos reaccionan con agua en presencia de acetato de mercurio para generar un producto de hidroximercuración. El tratamiento subsecuente con $NaBH_4$ rompe el enlace C—Hg y produce un alcohol; una reacción de **alcoximercuración** similar ocurre cuando se trata un alqueno con un *alcohol* en la presencia de acetato mercúrico o, aun mejor, trifluoroacetato de mercurio, $(CF_3CO_2)_2Hg$. La demercuración ocurre cuando se trata con $NaBH_4$, produciendo un éter y el resultado neto es la adición Markovnikov del alcohol al alqueno.

$(CF_3CO_2)_2Hg$, CH_3OH; $NaBH_4$

Estireno → 1-Metoxi-1-feniletano (97%)

1. $(CF_3CO_2)_2Hg$, CH_3CH_2OH
2. $NaBH_4$

Ciclohexeno → Éter etil ciclohexílico (100%)

El mecanismo de la reacción de alcoximercuración es similar al descrito en la **sección 7.4** para la hidroximercuración. La reacción se inicia por la adición electrofílica de Hg^{2+} al alqueno, seguida por la reacción del catión intermediario con alcohol y la reducción del enlace C—Hg por $NaBH_4$. En la reacción de alcoximercuración puede utilizarse una variedad de alcoholes y alquenos; los alcoholes primarios, secundarios y aun los terciarios reaccionan bien, pero no pueden prepararse éteres diterciarios debido al impedimento estérico en la reacción.

Ejemplo resuelto 18.1 Síntesis de un éter

¿Cómo prepararía el éter etil fenílico? Utilice cualquier método que piense que sea el más apropiado, la síntesis de Williamson o la reacción de alcoximercuración.

Estrategia

Dibuje el éter objetivo, identifique los dos grupos unidos al oxígeno y recuerde las limitaciones de los dos métodos para la preparación de éteres. La síntesis de Williamson utiliza una reacción S_N2 y requiere que uno de los dos grupos unidos al oxígeno sea secundario o (preferiblemente) primario. La reacción de alcoximercuración requiere que uno de los dos grupos provenga de un alqueno precursor; el éter etil fenílico puede prepararse por cualquier método.

Éter etil fenílico (C_6H_5–O–CH_2CH_3)

Carbono primario: compatible con el método de Williamson

Alqueno derivado: compatible con el método de alcoximercuración

Solución

Problema 18.4

Revise el mecanismo de oximercuración mostrado en la figura 8.3 (p. 272) y escriba el mecanismo de la reacción de alcoximercuración del 1-metilciclopenteno con etanol; utilice flechas curvas para mostrar el flujo de electrones en cada etapa.

Problema 18.5

¿Cómo prepararía los siguientes éteres? Utilice cualquier método que piense que sea el más apropiado, la síntesis de Williamson o la reacción de alcoximercuración.

(a) Éter butil ciclohexílico
(b) Éter bencil etílico ($C_6H_5CH_2OCH_2CH_3$)
(c) Éter *sec*-butil *ter*-butílico
(d) Tetrahidrofurano

Problema 18.6

Clasifique los siguientes halogenuros por orden de reactividad en la síntesis de Williamson:

(a) Bromoetano, 2-bromopropano, bromobenceno
(b) Cloroetano, bromoetano, 1-yodopropeno

18.3 Reacciones de los éteres: ruptura ácida

Los éteres no reaccionan con varios reactivos utilizados en química orgánica, una propiedad que explica su amplio uso como disolventes en reacciones. Los halógenos, los ácidos diluidos, las bases y los nucleófilos no tienen efecto en la mayor parte de los éteres. De hecho, los éteres sólo experimentan una reacción de uso general, se rompen por ácidos fuertes; el HBr y el HI acuosos funcionan bien, pero el HCl no rompe éteres.

Las rupturas ácidas de los éteres son reacciones típicas de sustitución nucleofílica y tienen lugar por mecanismos S_N1 o S_N2, dependiendo de la estructura del sustrato. Los éteres con únicamente grupos alquilo primarios y secundarios reaccionan por un mecanismo S_N2, en el que el I^- o el Br^- ataca el éter protonado en el sitio menos impedido; por lo general esto resulta en una ruptura selectiva en un alcohol sencillo y en un halogenuro de alquilo sencillo. Por ejemplo, el éter etil isopropílico produce exclusivamente alcohol isopropílico y yodoetano en la ruptura por HI debido a que el ataque

nucleofílico por el ion yoduro ocurre en el sitio primario menos impedido en vez de en el sitio secundario más impedido.

Más impedido   Menos impedido

$$CH_3CH(CH_3)-\ddot{O}-CH_2CH_3 + H-I \longrightarrow \left[CH_3CH(CH_3)-\overset{+}{O}(H)-CH_2CH_3 \quad :\ddot{I}:^-\right] \xrightarrow{S_N2} CH_3CH(CH_3)-OH + I-CH_2CH_3$$

Éter etil isopropílico **Alcohol isopropílico** **Yodoetano**

Los éteres con un grupo terciario, bencílico o alílico se rompen por un mecanismo S_N1 o E1 debido a que sus sustratos pueden producir carbocationes intermediarios estables. Con frecuencia estas reacciones son rápidas y suceden a temperaturas moderadas; por ejemplo, los éteres *ter*-butílicos reaccionan por un mecanismo E1 en el tratamiento con ácido trifluoroacético a 0 °C. En la **sección 26.7** veremos que la reacción se utiliza con frecuencia en la síntesis de péptidos en el laboratorio.

$$C_6H_{11}-O-C(CH_3)_3 \xrightarrow[0\ °C]{CF_3CO_2H} C_6H_{11}-OH + (H_3C)_2C{=}CH_2$$

Éter *ter*-butil ciclohexílico **Ciclohexanol (90%)** **2-Metilpropeno**

Ejemplo resuelto 18.2 Predicción del producto de una reacción de ruptura de éter

Prediga los productos de la siguiente reacción:

$$CH_3C(CH_3)_2-O-CH_2CH_2CH_3 \xrightarrow{HBr} ?$$

Estrategia

Identifique el patrón de sustitución de los dos grupos unidos al oxígeno, en este caso un grupo alquilo terciario y un grupo alquilo primario. Recuerde las pautas de las rupturas de éteres; un éter con únicamente grupos alquilo primarios y secundarios por lo general experimenta ruptura por un ataque S_N2 de un nucleófilo en el grupo alquilo menos impedido, pero un éter con un grupo alquilo terciario por lo común experimenta ruptura por un mecanismo S_N1. En este caso, ocurrirá una ruptura S_N1 del enlace terciario C—O, dando 1-propanol y un bromuro de alquilo terciario. En resumen, puede ocurrir una reacción E1 competitiva que conduce a la generación de un alqueno.

Solución

$$CH_3C(CH_3)_2-O-CH_2CH_2CH_3 \xrightarrow{HBr} CH_3C(CH_3)_2-Br + HOCH_2CH_2CH_3$$

Éter *ter*-butil propílico **2-Bromo-2-metilpropano** **1-Propanol**

Problema 18.7

Prediga los productos de las siguientes reacciones:

(a) $\xrightarrow{HBr}$?

(b) $CH_3CH_2CH(CH_3){-}O{-}CH_2CH_2CH_3 \xrightarrow{HBr}$?

Problema 18.8

Escriba el mecanismo de la ruptura catalizada por ácido del éter *ter*-butil ciclohexílico para producir ciclohexanol y 2-metilpropeno.

Problema 18.9

¿Por qué el HI y el HBr son más efectivos para romper éteres que el HCl? (Véase la **sección 11.3**.)

18.4 Reacciones de los éteres: reordenamiento de Claisen

A diferencia de la reacción de ruptura de éteres catalizada por ácido explicada en la sección previa, la cual es general para todos los éteres, el **reordenamiento de Claisen** es específico para éteres aril alílicos ($H_2C{=}CHCH_2{-}O{-}Ar$) y éteres alil vinílicos ($H_2C{=}CHCH_2{-}O{-}CH{=}CH_2$). El tratamiento de un ion fenóxido con 3-bromopropeno (bromuro de alilo) resulta en una síntesis de éteres tipo Williamson y conduce a la formación de un éter alil arílico. El reordenamiento de Claisen se efectúa al calentar el éter alil arílico entre 200 a 250 °C, formándose el *o*-alilfenol. El resultado neto es la alquilación del fenol en una posición orto.

OH + NaH $\xrightarrow[\text{solución}]{\text{THF}}$ $O^-\ Na^+$ $\xrightarrow{BrCH_2CH{=}CH_2}$ $OCH_2CH{=}CH_2$

Fenol **Fenóxido de sodio** **Éter alil fenílico**

$\xrightarrow[250\ °C]{\text{Reordenamiento de Claisen}}$

Éter alil fenílico ***o*-Alilfenol**

Una reorganización similar ocurre con los éteres de alil vinilo, dando lugar a una γ,δ-cetona insaturada o aldehído.

$\xrightarrow{\text{Calor}}$

Un éter alil vinilo **Una γ,δ cetona insaturada**

Al igual que la reacción de Diels-Alder explicada en las **secciones 14.4 y 14.5**, la reacción de reordenamiento de Claisen tiene lugar a través de un mecanismo pericíclico en el que ocurre una reorganización concertada de los electrones de enlace a través de un estado de transición cíclico de seis miembros. El intermediario 6-alil-2,4-ciclohexadienona isomeriza al *o*-alilfenol **(figura 18.1)**.

Figura 18.1 El mecanismo del reordenamiento de Claisen. El rompimiento del enlace C—O y la formación del enlace C—C ocurren simultáneamente.

La evidencia para este mecanismo proviene de la observación de que el reordenamiento ocurre con una inversión del grupo alilo; esto es, el éter alil fenílico que contiene una marca o etiqueta de ^{14}C en el átomo de carbono del éter alílico produce *o*-alilfenol en el cual la marca está en el carbono vinílico *terminal* (verde en la figura 18.1). En la **sección 30.8** veremos la reacción con más detalle.

Los reordenamientos de Claisen no son frecuentes en las rutas biológicas, pero un ejemplo bien estudiado se produce durante la biosíntesis de los aminoácidos fenilalanina y tirosina. Tanto la fenilalanina como la tirosina se derivan de un precursor llamado prefenato, que a su vez está formado por un reordenamiento de Claisen biológico del éter corismato vinil alílico.

Problema 18.10

¿Qué producto esperaría del reordenamiento de Claisen del éter 2-butenil fenílico?

18.5 Éteres cíclicos: epóxidos

En general, los éteres cíclicos se comportan como los éteres acíclicos. La química del grupo funcional éter es la misma, ya sea que esté en una cadena abierta o en un anillo; por ejemplo, los éteres cíclicos comunes como el tetrahidrofurano y el dioxano se utilizan con frecuencia como disolventes debido a que son inertes, aunque pueden romperse por ácidos fuertes.

1,4-Dioxano **Tetrahidrofurano**

El único tipo de éteres cíclicos que se comporta distinto a los éteres de cadena abierta son los compuestos cíclicos de tres miembros llamados *epóxidos* u *oxiranos* los cuales vimos en la **sección 8.7**; la tensión del anillo de tres miembros da a los epóxidos su reactividad química única.

El óxido de etileno, el epóxido más sencillo, es un intermediario en la fabricación del etilenglicol, utilizado como anticongelante automotriz, y de los polímeros de poliéster. Se producen más de 18 millones de toneladas de óxido de etileno cada año en todo el mundo, la mayor parte de ellas por la oxidación con aire del etileno sobre un catalizador de óxido de plata a 300 °C; sin embargo, este proceso no es útil para otros epóxidos y es de poco valor en el laboratorio.

Nótese que el nombre *óxido de etileno* no es sistemático debido a que la terminación -*eno* implica la presencia de un enlace doble en la molécula; sin embargo, el nombre se utiliza con frecuencia debido a que el óxido de etileno se deriva a *partir* del etileno por la adición de un átomo de oxígeno; otros epóxidos sencillos se nombran de manera similar y el nombre sistemático del óxido de etileno es 1,2-epoxietano.

$$H_2C{=}CH_2 \xrightarrow[\text{Ag}_2\text{O, 300 °C}]{O_2} H_2C{-}CH_2 \text{ (epóxido)}$$

Etileno **Óxido de etileno**

En el laboratorio, como vimos en la **sección 8.7**, los epóxidos se preparan por el tratamiento de un alqueno con un peroxiácido (RCO_3H), generalmente el ácido *m*-cloroperoxibenzoico.

$$\text{Ciclohepteno} + \text{Ácido meta-cloroperoxibenzoico} \xrightarrow[\text{disolvente}]{CH_2Cl_2} \text{1,2-Epoxicicloheptano} + \text{Ácido meta-clorobenzoico}$$

Ciclohepteno **Ácido *meta*-cloroperoxibenzoico** **1,2-Epoxicicloheptano** **Ácido *meta*-clorobenzoico**

Los epóxidos pueden prepararse a partir de halohidrinas, producidas por la adición electrofílica de HO-X a los alquenos **(sección 8.3)**. Cuando las halohidrinas se tratan con una base, se elimina el HX y se produce un epóxido vía una síntesis de éter tipo Williamson *intramolecular*; esto es, el ion alcóxido nucleofílico y el halogenuro de alquilo electrofílico están en la misma molécula.

Ciclohexeno $\xrightarrow[H_2O]{Cl_2}$ *trans*-2-Cloro-ciclohexanol $\xrightarrow[H_2O]{NaOH}$ [ ] $\longrightarrow$ 1,2-Epoxi-ciclohexano

Problema 18.11

La reacción del *cis*-2-buteno con ácido *m*-cloroperoxibenzoico produce un epóxido distinto al obtenido por la reacción del isómero trans. Explique.

18.6 Reacciones de los epóxidos: apertura del anillo

Apertura de epóxidos catalizada por ácido

Los epóxidos se abren por el tratamiento con ácido de la misma forma en que lo hacen otros éteres, pero en condiciones mucho más suaves debido a la tensión del anillo. Como vimos en la **sección 8.7**, el ácido acuoso diluido a temperatura ambiente es suficiente para ocasionar la hidrólisis de los epóxidos para dar 1,2-dioles, también llamados *glicoles vecinales*. (La palabra *vecinal* significa "adyacente" y un *glicol* es un diol.) La apertura del epóxido ocurre por un ataque en la parte posterior tipo S_N2 del nucleófilo sobre el epóxido protonado, dando como producto un *trans*-1,2-diol.

1,2-Epoxiciclo-hexano $\xrightarrow{H_3O^+}$ [ ] $\xrightarrow{:\ddot{O}H_2}$ *trans*-1,2-Ciclohexanodiol (86%) + H_3O^+

Recuerde lo siguiente:

Ciclohexeno $\xrightarrow{Br_2}$ [ ] $\xrightarrow{:\ddot{Br}:^-}$ *trans*-1,2-Dibromo-ciclohexano

Los epóxidos también pueden abrirse por la reacción con ácidos distintos del H_3O^+, por ejemplo, si se utiliza HX anhidro se convierte un epóxido en una halohidrina trans.

HX / Éter

Un trans 2-halociclohexanol

donde X = F, Br, Cl o I

La regioquímica de la apertura del anillo catalizada por ácido depende de la estructura del epóxido y con frecuencia se forma una mezcla de productos. Cuando ambos átomos de carbono del epóxido son primarios o secundarios, el ataque del nucleófilo ocurre principalmente en el sitio *menos* sustituido —un resultado tipo S_N2—. Sin embargo, cuando uno de los átomos de carbono del epóxido es terciario, el ataque nucleofílico ocurre principalmente en el sitio *más* sustituido —un resultado tipo S_N1—; por lo tanto, el 1,2-epoxipropano reacciona con HCl para dar principalmente 1-cloro-2-propanol, pero el 2-metil-1,2-epoxipropano da 2-cloro-2-metil-1-propanol como producto principal.

Secundario, Primario — HCl / Éter

1,2-Epoxipropano → **1-Cloro-2-propanol (90%)** + **2-Cloro-1-propanol (10%)**

Terciario, Primario — HCl / Éter

2-Metil-1,2-epoxipropano → **2-Cloro-2-metil-1-propanol (60%)** + **1-Cloro-2-metil-2-propanol (40%)**

El mecanismo de estas aperturas de epóxidos catalizadas por ácido es más complejo de lo que parece a primera vista. No parecen ser ni puramente S_N1 ni S_N2, sino que por el contrario están situados a la mitad del camino entre los dos extremos y tienen características de ambas; por ejemplo, considere la reacción que se muestra en la **figura 18.2** del 1,2-epoxi-1-metilciclohexano con HBr. La reacción únicamente produce un estereoisómero del 2-bromo-2-metilciclohexanol en el que los grupos −Br y −OH son trans, un resultado parecido al S_N2 ocasionado por el desplazamiento en la parte posterior del oxígeno del epóxido. Pero el hecho de que el Br^- ataque el lado terciario más impedido del epóxido en lugar del lado secundario menos impedido es un resultado parecido al S_N1 en el que está involucrado el carbocatión terciario más estable.

Evidentemente, el estado de transición de la apertura de epóxidos catalizada por ácido tiene una geometría parecida a la S_N2, pero también tiene una mayor cantidad de carácter carbocatiónico como en la S_N1. Dado que la carga positiva en el epóxido protonado está compartida por el átomo de carbono más sustituido, el ataque en la parte posterior del Br^- ocurre en el sitio más sustituido.

Figura 18.2 La apertura del anillo inducida por ácido del 1,2-epoxi-1-metilciclohexano con HBr. Existe un alto grado de carácter carbocatiónico como en la S_N1 en el estado de transición, la cual conduce al ataque posterior del nucleófilo en el centro terciario y a la formación del isómero que tiene grupos —Br y —OH en posición trans.

CH_3 H HBr

Br^- CH_3 OH H → Br CH_3 OH H

Carbocatión 3°
(más estable)

CH_3 OH H Br^- → CH_3 OH H Br

Carbocatión 2°
(No formado)

Ejemplo resuelto 18.3 Predicción del producto de la apertura del anillo de epóxido

Prediga el producto principal de la siguiente reacción:

O HCl Éter ?

Estrategia

Identifique el patrón de sustitución de los dos átomos de carbono del epóxido; en este caso, un carbono es secundario y otro es primario. Recuerde las pautas de las rupturas de epóxidos; un epóxido con únicamente carbonos primarios y secundarios por lo general experimenta ruptura por un ataque tipo S_N2 de un nucleófilo en el carbono menos impedido, pero un epóxido con un átomo de carbono terciario por lo común experimenta ruptura por un ataque en la parte posterior al carbono más impedido. En este caso, ocurrirá una ruptura S_N2 del enlace C—O primario del epóxido.

Solución

Secundario O HCl Éter OH Cl

Primario
(la reacción ocurre aquí)

Problema 18.12

Prediga el producto principal de las siguientes reacciones:

(a) [Epóxido con sustituyentes ciclohexilo y dos CH_3] $\xrightarrow[\text{Éter}]{\text{HCl}}$ **?**

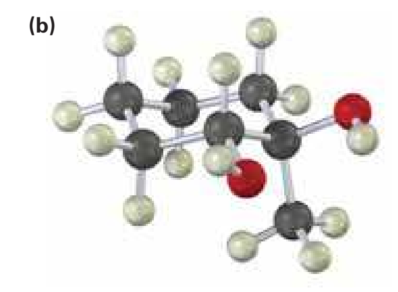
(b) [Epóxido espiro de ciclohexano] $\xrightarrow[\text{Éter}]{\text{HCl}}$ **?**

Problema 18.13

¿Cómo prepararía los siguientes dioles?

(a)

(b)



Apertura de epóxidos catalizada por base

A diferencia de otros éteres, los anillos de epóxidos pueden romperse por bases y nucleófilos al igual que por ácidos. Aunque un oxígeno del éter es por lo general un grupo saliente pobre en una reacción S_N2 **(sección 11.3)**, la tensión del anillo de tres miembros ocasiona que los epóxidos reaccionen con el ion hidróxido a temperaturas elevadas.

Óxido de metilenciclohexano $\xrightarrow[\text{H}_2\text{O, 100 °C}]{:\ddot{O}H^-}$ [ciclohexil-O^- CH_2OH] $\xrightarrow{H_2O}$ 1-Hidroximetilciclohexanol (70%) + ^-OH

Óxido de metilenciclohexano

1-Hidroximetil-ciclohexanol (70%)

La apertura de epóxidos catalizada por bases es una reacción S_N2 típica en la que el ataque del nucleófilo ocurre en el carbono del epóxido menos impedido; por ejemplo, el 1,2-epoxipropano reacciona con el ion etóxido exclusivamente en el carbono primario menos sustituido para dar 1-etoxi-2-propanol.

H_3C–CH(O)CH–H (1,2-epoxipropano) $\xrightarrow[^-:\ddot{O}CH_2CH_3]{CH_3CH_2OH}$ $CH_3CH(OH)CH_2OCH_2CH_3$

No hay ataque aquí (2°)

1-Etoxi-2-propanol (83%)

Muchos nucleófilos diferentes pueden ser utilizados para la apertura de un epóxido, incluyendo aminas (RNH_2 o R_2NH) y reactivos de Grignard (RMgX). Un ejemplo de una amina reaccionando con un epóxido se produce en la síntesis comercial de metoprolol, también llamado β-bloqueador que se utiliza para el tratamiento de las arritmias

cardiacas, hipertensión y ataques al corazón. El β-bloqueador se encuentra entre los medicamentos más recetados en el mundo.

$H_2\ddot{N}CH(CH_3)_2$; H_2, catalizador

Metoprolol

Una apertura nucleofílica del anillo ocurre de manera similar cuando los epóxidos se tratan con reactivos de Grignard. Con frecuencia se utiliza el óxido de etileno, lo que permite la conversión de un reactivo de Grignard en un alcohol primario con dos carbonos más que el halogenuro de alquilo inicial; por ejemplo, el 1-bromobutano se convierte en 1-hexanol por la reacción de su reactivo de Grignard con óxido de etileno.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2MgBr + H_2C\overset{O}{—}CH_2 \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ \text{Éter disolvente}} CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OH$$

Bromuro de butilmagnesio — **Óxido de etileno** — **1-Hexanol (62%)**

Problema 18.14

Prediga el producto principal de las siguientes reacciones:

(a) $H_2C\overset{O}{—}C(CH_2CH_3)(CH_3) \xrightarrow[H_2O^{18}]{NaOH}$?

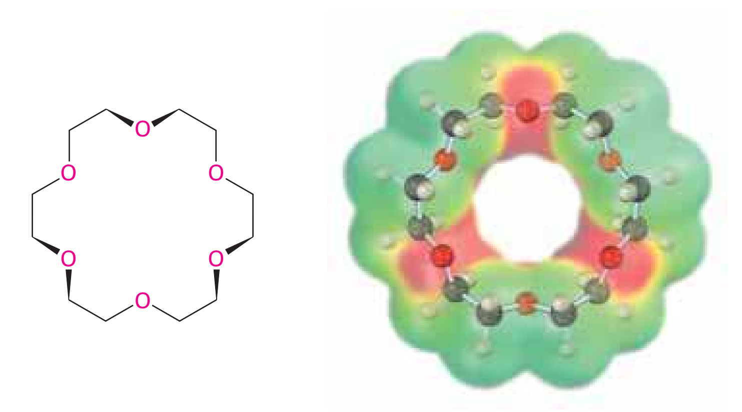
(b) $H_2C\overset{O}{—}C(CH_2CH_3)(CH_3) \xrightarrow{H_3\overset{+}{O}^{18}}$?

(c) $H_3C(H)C\overset{O}{—}C(CH_2CH_3)(CH_3) \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ C_6H_5MgBr}$?

18.7 Éteres corona

Los **éteres corona**, descubiertos a principios de la década de 1960 por Charles Pedersen en la compañía DuPont, se han incorporado no hace mucho tiempo a la familia de los éteres. Los éteres corona se nombran de acuerdo con el formato general *x*-corona-*y*, donde *x* es el número total de átomos en el anillo y *y* es el número de átomos de oxígeno. Por tanto, el éter 18-corona-6 es un anillo con 18 miembros que contiene 6 átomos

de oxígeno de éter; nótese el tamaño y el carácter negativo (rojo) de la cavidad del éter corona en el siguiente mapa de potencial electrostático.



Éter 18-corona-6

La importancia de los éteres corona se deriva de su extraordinaria capacidad para secuestrar cationes metálicos específicos en el centro de la cavidad del poliéter; por ejemplo, el 18-corona-6 forma un complejo fuertemente con el ion potasio. Como resultado, una solución de 18-corona-6 en un disolvente orgánico no polar puede disolver un gran número de sales de potasio. Por ejemplo, el permanganato de potasio, $KMnO_4$, se disuelve en tolueno en presencia del 18-corona-6 y la disolución resultante es un reactivo valioso para la oxidación de alquenos.

El efecto de utilizar un éter corona para disolver una sal inorgánica en un hidrocarburo o en un éter disolvente es similar al efecto de disolver la sal en un disolvente aprótico polar como DMSO, DMF o HMPA **(sección 11.3)**. En ambos casos, se solvata fuertemente el catión metálico, dejando al anión al descubierto; por tanto, la reactividad S_N2 de un anión se incrementa enormemente en presencia de un éter corona.

Problema 18.15

Los éteres 15-corona-5 y 12-corona-4 forman complejos con Na^+ y Li^+, respectivamente. Haga modelos de estos éteres corona y compare los tamaños de las cavidades.

18.8 Tioles y sulfuros

Tioles

Los tioles, a veces llamados *mercaptanos*, son análogos azufrados de los alcoholes y se nombran por el mismo sistema utilizado para los alcoholes, con el sufijo *-tiol* utilizado en lugar del *-ol*. El grupo −SH se refiere como **grupo mercapto**. Como los alcoholes, los tioles son ligeramente ácidos, por ejemplo, el pK_a del CH_3SH es 10.3. Sin embargo, a diferencia de los alcoholes, los tioles no suelen formar enlaces de hidrógeno, debido a que el átomo de azufre no es lo suficientemente electronegativo.

CH_3CH_2SH — **Etanotiol**

SH (ciclohexano) — **Ciclohexanotiol**

CO_2H, SH (benceno) — **Ácido *m*-mercaptobenzoico**

La característica más sobresaliente de los tioles es su horrible olor. Por ejemplo, la esencia del zorrillo es ocasionada principalmente por los tioles sencillos 3-metil-1-butanotiol y 2-buteno-1-tiol. Los tioles volátiles como el etanotiol se añaden al gas natural y al propano licuado para servir como una advertencia fácilmente detectable en caso de fugas.

Los tioles se preparan por lo general a partir de halogenuros de alquilo por el desplazamiento S_N2 con un nucleófilo de azufre como el anión hidrosulfuro, ^{-}SH.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2{-}Br + {}^{-}{:}\ddot{S}H \longrightarrow CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2{-}SH + Br^-$$

1-Bromooctano **1-Octanotiol (83%)**

Con frecuencia la reacción funciona pobremente a menos que se utilice un exceso del nucleófilo, debido a que el tiol producido puede experimentar una segunda reacción S_N2 con el halogenuro de alquilo para dar un sulfuro como subproducto. Para superar este problema, se utiliza con frecuencia tiourea, $(NH_2)_2C{=}S$, como el nucleófilo en la preparación de un tiol a partir de un halogenuro de alquilo. La reacción ocurre por el desplazamiento del ion halogenuro para producir una sal alquil isotiourea intermediaria, la cual se hidroliza por la subsecuente reacción con la base acuosa.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2{-}Br + (H_2N)_2C{=}\ddot{S}{:} \longrightarrow \left[CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2{-}\overset{+}{S}{=}C(NH_2){-}NH_2 \quad Br^-\right]$$

1-Bromooctano **Tiourea**

$$\xrightarrow{H_2O,\ NaOH} CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2{-}SH + (H_2N)_2C{=}O$$

1-Octanotiol (83%) **Urea**

Los tioles pueden oxidarse por Br_2 o I_2 para producir **disulfuros (RSSR′)**. La reacción se revierte fácilmente y un disulfuro puede reducirse de nuevo a un tiol por el tratamiento con zinc y ácido.

$$2\ R{-}SH \underset{Zn,\ H^+}{\overset{I_2}{\rightleftharpoons}} R{-}S{-}S{-}R + 2\ HI$$

Un tiol **Un disulfuro**

La interconversión tiol-disulfuro es una parte clave de numerosos procesos biológicos; por ejemplo, en el capítulo 26 veremos que la formación de disulfuros está involucrada en la determinación de la estructura y de las conformaciones tridimensionales de las proteínas, donde los "puentes" disulfuro forman con frecuencia enlaces cruzados entre unidades del aminoácido cisteína en las cadenas proteínicas. La formación de disulfuros también está involucrada en el proceso por el cual las células se protegen de la degradación oxidativa. Un componente celular llamado *glutationa* elimina oxidantes potencialmente dañinos y se oxida en el proceso a disulfuro de

glutationa; la reducción de nuevo al tiol requiere de la coenzima dinucleótido de flavín adenina reducida, abreviada como $FADH_2$.

H_2O_2

$FADH_2$

Glutationa (GSH)

Disulfuro de glutaniona (GSSG)

Sulfuros

Los sulfuros son los análogos azufrados de los éteres, así como los tioles son los análogos azufrados de los alcoholes. Los sulfuros se nombran siguiendo las mismas reglas utilizadas para los éteres, usando *sulfuro* en lugar de *éter* para los compuestos sencillos y *alquiltio* en vez de *alcoxi* para las sustancias más complejas.

Dimetil sulfuro **Metil fenil sulfuro** **3-(Metiltio)ciclohexeno**

El tratamiento de un tiol con una base, como NaH, da el **ion tiolato (RS^-)** correspondiente, el cual reacciona con un halogenuro de alquilo primario o secundario para dar un sulfuro. La reacción ocurre por un mecanismo S_N2, análogo a la síntesis de éteres de Williamson **(sección 18.2)**.

Bencenotiolato de sodio **Metil fenil sulfuro (96%)**

Sorprendentemente, a pesar de su estrecha similitud estructural, los sulfuros y los éteres difieren sustancialmente en su química; debido a que los electrones de valencia en el azufre están más lejanos del núcleo y menos estrechamente sostenidos que aquellos en el oxígeno (electrones 3*p* frente a electrones 2*p*), los compuestos de azufre son más nucleofílicos que sus análogos de oxígeno. A diferencia de los éteres dialquílicos,

los sulfuros dialquílicos reaccionan rápidamente con halogenuros de alquilo primarios por un mecanismo S_N2 para dar **iones sulfonio (R_3S^+)**.

$$CH_3-\ddot{S}-CH_3 + CH_3-I \xrightarrow{THF} CH_3-\overset{CH_3}{\overset{|}{S^+}}-CH_3 \ I^-$$

Dimetil sulfuro **Yodometano** **Yoduro de trimetilsulfonio**

El ejemplo más común de este proceso en los organismos vivos es la reacción del aminoácido metionina con trifosfato de adenosina (TPA; **sección 6.8**) para dar *S*-adenosilmetionina; la reacción es algo inusual en que el grupo saliente biológico en este proceso S_N2 es el ion *trifosfato* en lugar del más frecuentemente visto ion *difosfato* **(sección 11.6)**.

Metionina + **Trifosfato de adenosina (TPA)** $\xrightarrow{S_N2}$ **Ion trifosfato** + ***S*-Adenosilmetionina**

Los iones sulfonio son agentes de alquilación útiles debido a que un nucleófilo puede atacar uno de los grupos unidos al azufre cargado positivamente, desplazando un sulfuro neutro como grupo saliente. En la **sección 11.6** vimos un ejemplo (figura 11.16 en la página 396) en el que la *S*-adenosilmetionina transfirió un grupo metilo a la norepinefrina para dar adrenalina.

Otra diferencia entre los sulfuros y los éteres es que los sulfuros se oxidan con facilidad; el tratamiento de un sulfuro con peróxido de hidrógeno, H_2O_2, a temperatura ambiente produce el **sulfóxido (R_2SO)** correspondiente y la oxidación posterior del sulfóxido con un peroxiácido produce una **sulfona (R_2SO_2)**.

Metil fenil sulfuro $\xrightarrow[H_2O,\ 25\ °C]{H_2O_2}$ **Metil fenil sulfóxido** $\xrightarrow{CH_3CO_3H}$ **Metil fenil sulfona**

El sulfóxido de dimetilo (DMSO) es un sulfóxido particularmente bien conocido que se utiliza con frecuencia como un disolvente aprótico polar; sin embargo, debe

manejarse con cuidado debido a que tiene una capacidad extraordinaria para penetrar la piel, llevándose todo lo que se disuelva en él.

$H_3C-S(=O)-CH_3$ **Dimetil sulfóxido (un disolvente aprótico polar)**

Problema 18.16

Nombre los siguientes compuestos:

(a) $CH_3CH_2CH(CH_3)SH$

(b) $CH_3C(CH_3)_2CH_2CH(SH)CH_2CH(CH_3)CH_3$

(c) ciclopenteno con SH

(d) $CH_3CH(CH_3)SCH_2CH_3$

(e) benceno con dos grupos SCH_3 en posiciones adyacentes

(f) ciclohexanona con SCH_2CH_3 en posición 3

Problema 18.17

El 2-buteno-1-tiol es un componente del rocío del zorrillo. ¿Cómo sintetizaría esta sustancia a partir de metil 2-butenoato? ¿A partir de 1,3-butadieno?

$$CH_3CH{=}CHC(=O)OCH_3 \longrightarrow CH_3CH{=}CHCH_2SH$$

Metil 2-butenoato → **2-Buteno-1-tiol**

18.9 Espectroscopía de los éteres

Espectroscopía de infrarrojo

Los éteres son difíciles de identificar por la espectroscopía de IR. Aunque muestran una absorción debida al estiramiento del enlace sencillo C–O en el intervalo de 1050 a 1150 cm^{-1}, en el mismo intervalo ocurren varios tipos de absorciones. La **figura 18.3** muestra el espectro IR del éter dietílico e identifica el estiramiento del C–O.

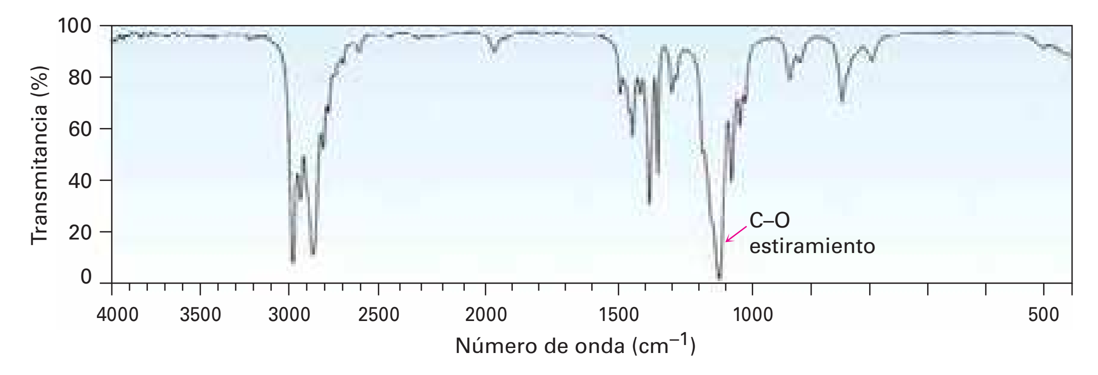


Figura 18.3 El espectro infrarrojo del éter dietílico, $CH_3CH_2OCH_2CH_3$.

Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

Los hidrógenos del carbono adyacente al oxígeno del éter se desplazan hacia campo bajo a partir de la resonancia normal del alcano y muestra absorciones de ^{1}H-RMN en la región de 3.4 a 4.5 δ. Este desplazamiento hacia campo bajo se ve claramente en el espectro del éter dipropílico que se muestra en la **figura 18.4**.

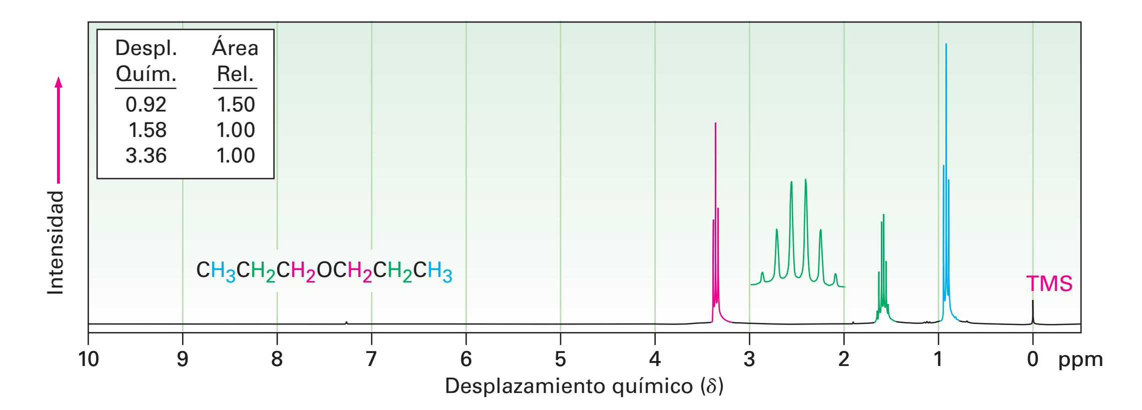


Figura 18.4 El espectro de ^{1}H-RMN del éter dipropílico; los protones en el carbono unido a un oxígeno se desplazan hacia campo bajo a 3.4 δ.

Los epóxidos absorben en un campo ligeramente más alto que otros éteres y muestran resonancias características en 2.5 a 3.5 δ en sus espectros de ^{1}H-RMN, como se indica para el 1,2-epoxipropano en la **figura 18.5**.

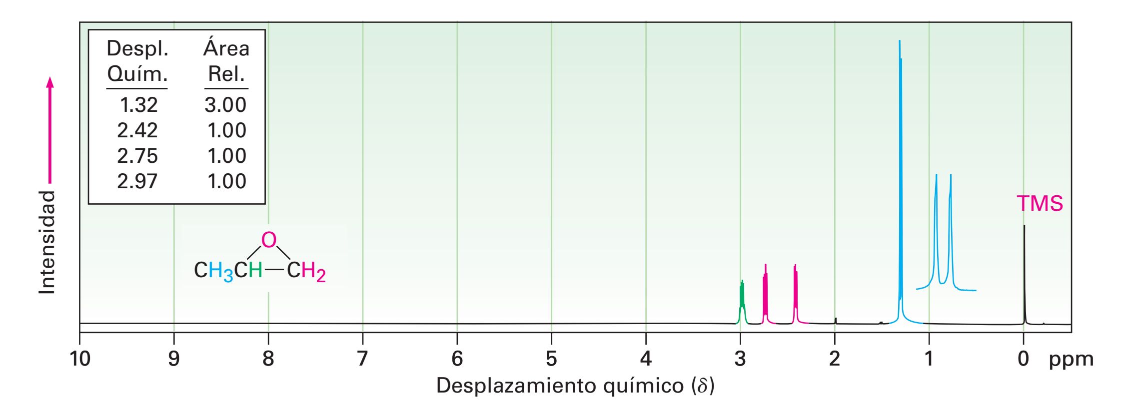


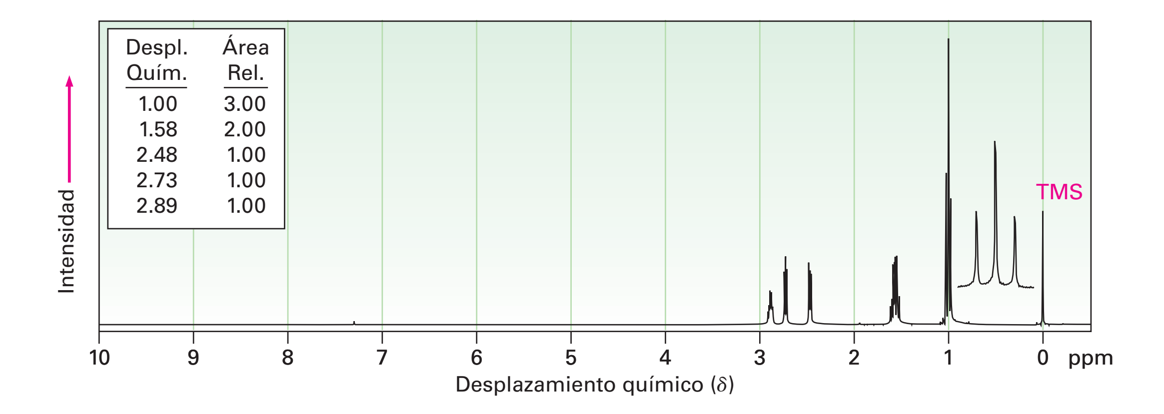
Figura 18.5 El espectro de ^{1}H-RMN del 1,2-epoxipropano.

Los átomos de carbono del éter también exhiben un desplazamiento hacia campo bajo en el espectro de ^{13}C-RMN, donde por lo general absorben en el intervalo de 50 a 80 δ; por ejemplo, los átomos de carbono adyacentes al oxígeno en el éter metil propílico absorben en 58.5 y 74.8 δ. De manera similar, el carbono del metilo en el anisol absorbe en 54.8 δ.

58.5 δ 74.8 δ
$CH_3—O—CH_2—CH_2—CH_3$
23.3 δ 10.7 δ

159.9 δ 54.8 δ
O
CH_3
120.7 δ 114.1 δ
129.5 δ

Problema 18.18
El espectro de ^1H-RMN mostrado es el de un éter cíclico con la fórmula C_4H_8O. Proponga una estructura.



UNA MIRADA MÁS PROFUNDA

Resinas y adhesivos epóxicos

Los kayaks se fabrican con frecuencia con un polímero de alta resistencia recubierto con resina epóxica.

Pocas personas no conocedoras de la química saben exactamente lo que es un epóxido, y casi todas ellas han utilizado un "pegamento epóxico" para hacer reparaciones caseras o usado una resina epóxica para proporcionar un recubrimiento protector. En todo el mundo, anualmente se utilizan resinas epóxicas por un valor de aproximadamente 15 mil millones de dólares en un gran número de aplicaciones de adhesivos y recubrimientos, incluyendo muchos en la industria aeroespacial. Gran parte del nuevo Boeing 787 Dreamliner, por ejemplo, se mantiene unido con adhesivos de base epóxica.

Las resinas y los adhesivos epóxicos consisten por lo general en dos componentes que se mezclan antes de usarlos. Un componente es un "prepolímero" líquido y el otro es un "agente de endurecimiento" que reacciona con el prepolímero y hace que se solidifique.

Las resinas y los adhesivos epóxicos más ampliamente utilizados se basan en un prepolímero preparado a partir del bisfenol A y de la epiclorohidrina. Al tratarlo con una base, el bisfenol A se convierte en su anión, el cual actúa como un nucleófilo en una reacción S_N2 con la epiclorohidrina. Cada molécula de epiclorohidrina puede reaccionar con dos moléculas de bisfenol A, una por desplazamiento S_N2 del ion cloruro y la otra por la apertura nucleofílica del anillo del epóxido. Al mismo tiempo, cada molécula de bisfenol A puede reaccionar con dos epiclorohidrinas, lo que da una cadena de polímero larga. Cada extremo de una cadena del prepolímero tiene un grupo epóxido sin reaccionar y cada cadena tiene numerosos grupos alcohol secundarios espaciados de manera regular a lo largo de su sección media.

(continúa)

(continuación)

Bisfenol A

Epiclorhidrina

Prepolímero

Cuando se va a utilizar el epóxido, se añade un agente de endurecimiento básico como una amina terciaria, R_3N, para ocasionar que las cadenas individuales del prepolímero se unan entre sí. Este "enlace cruzado" de cadenas es sencillamente una apertura del anillo del epóxido catalizada por base S_N2 de un grupo $-OH$ que está a la mitad de una cadena con el grupo epóxido en el extremo de otra cadena. El resultado de tal enlace cruzado es la formación de una maraña tridimensional inmensa que tiene una enorme fuerza y resistencia química.

Agente endurecedor

Mitad de la cadena 1

Fin de la cadena 2

Cadenas de enlace cruzado

Términos clave

alcoximercuración, 680
disulfuro (RSSR′), 692
éter (ROR′), 676
éter corona, 690
grupo mercapto (−SH), 661
ion sulfonio (R_3S^+), 694
ion tiolato (RS^-), 693
reordenamiento de Claisen, 683
sulfona (R_2SO_2), 694
sulfóxido (R_2SO), 694
sulfuro (RSR′), 676
tiol (RSH), 676

Resumen

En este capítulo se ha terminado la cobertura de los grupos funcionales con enlaces simples C−O y C−S, centrándose principalmente en los éteres, epóxidos, tioles y sulfuros. Los **éteres** son compuestos que tienen dos grupos orgánicos unidos al mismo átomo de oxígeno, ROR′. Los grupos orgánicos pueden ser alquilo, vinilo o arilo, y el átomo de oxígeno puede estar en un anillo o en una cadena abierta. Los éteres pueden prepararse por la síntesis de éteres de Williamson, la cual involucra la reacción S_N2 de un ion alcóxido con un halogenuro de alquilo primario, o por la reacción de **alcoximercuración**, la cual involucra la adición de Markovnikov de un alcohol a un alqueno.

Los éteres son inertes a la mayor parte de los reactivos pero reaccionan con ácidos fuertes para dar productos de ruptura. Se utilizan con frecuencia HI y HBr. La reacción de ruptura ocurre por un mecanismo S_N2 en el sitio menos sustituido si sólo

están unidos grupos alquilo primarios y secundarios al oxígeno del éter, pero por un mecanismo S_N1 o E1 si uno de los grupos alquilo unidos al oxígeno es terciario; los éteres aril alílicos y alil vinílico experimentan el **reordenamiento de Claisen** para dar *o*-alilfenoles y cetonas γ,δ-insaturadas, respectivamente.

Los epóxidos son éteres cíclicos con un anillo de tres miembros que contiene oxígeno; debido a la tensión en el anillo, los epóxidos experimentan una reacción de apertura con ácidos y bases. La apertura del anillo catalizada por ácido ocurre con una regioquímica que depende de la estructura del epóxido. La ruptura del enlace C—O en el sitio menos sustituido ocurre si ambos carbonos del epóxido son primarios o secundarios, pero la ruptura del enlace C—O ocurre en el sitio más sustituido si uno de los carbonos del epóxido es terciario. La apertura del anillo del epóxido catalizada por base ocurre por la reacción S_N2 de un nucleófilo en el carbono del epóxido menos impedido.

Los **tioles**, los análogos con azufre de los alcoholes, con frecuencia se preparan por la reacción S_N2 de un halogenuro de alquilo con tiourea. La oxidación moderada de un tiol produce un **disulfuro**, y la reducción moderada de un disulfuro produce de nuevo el tiol. Los **sulfuros**, los análogos con azufre de los éteres, se preparan por una reacción S_N2 entre un anión tiolato y un halogenuro de alquilo primario o secundario; los sulfuros son mucho más nucleofílicos que los éteres y pueden oxidarse a **sulfóxidos** y a **sulfonas**; los sulfuros también pueden alquilarse por la reacción con un halogenuro de alquilo primario para producir **iones sulfonio**.

Resumen de reacciones

1. Síntesis de éteres (sección 18.2)
   (a) Síntesis de éteres de Williamson

$$RO^- + R'CH_2X \longrightarrow ROCH_2R' + X^-$$

   (b) Alcoximercuración/demercuración

$$C{=}C \xrightarrow[\text{2. NaBH}_4]{\text{1. ROH, (CF}_3\text{CO}_2)_2\text{Hg}} H{-}C{-}C{-}OR$$

2. Reacciones de éteres
   (a) Ruptura por HBr o HI (sección 18.3)

$$R{-}O{-}R' \xrightarrow[H_2O]{HX} RX + R'OH$$

   (b) Reordenamiento de Claisen (sección 18.4)

$$C_6H_5OCH_2CH{=}CH_2 \xrightarrow{250\ °C} o\text{-}(CH_2CH{=}CH_2)C_6H_4OH$$

$$R{-}C(=CHR'){-}O{-}CH_2{-}CH{=}CH_2 \xrightarrow{\text{Calor}} R{-}C(=O){-}\underset{\alpha}{CH}(R'){-}\underset{\beta}{CH_2}{-}\underset{\gamma}{CH}{=}\underset{\delta}{CH_2}$$

(continúa)

(c) Apertura de epóxidos catalizada por ácido (sección 18.6)

Epóxido (C—C con puente O) $\xrightarrow{H_3O^+}$ HO—C—C—OH (trans)

Epóxido $\xrightarrow{HBr}$ HO—C—C—Br (trans)

(d) Apertura de epóxidos catalizada por base (sección 18.6)

Epóxido $\xrightarrow{RO^-,\ ROH}$ HO—C—C—OR (trans)

$$RMgX + H_2C\overset{O}{—}CH_2 \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ \text{Éter disolvente}} RCH_2CH_2OH$$

3. Síntesis de tioles (sección 18.8)

$$RCH_2Br \xrightarrow[2.\ H_2O,\ NaOH]{1.\ (H_2N)_2C{=}S} RCH_2SH$$

4. Oxidación de tioles a disulfuros (sección 18.8)

$$2\ RSH \xrightarrow{I_2,\ H_2O} RS—SR$$

5. Síntesis de sulfuros (sección 18.8)

$$RS^- + R'CH_2Br \longrightarrow RSCH_2R' + Br^-$$

6. Oxidación de sulfuros a sulfóxidos y sulfonas (sección 18.8)

$$R—\ddot{S}—R' \xrightarrow{H_2O_2} R—S(=O)—R'$$

$$R—S(=O)—R' \xrightarrow{RCO_3H} R—S(=O)_2—R'$$

| Ejercicios

Visualización de la química

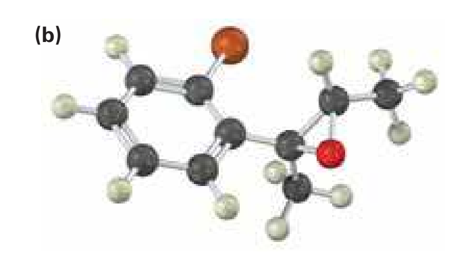
OWL Versiones interactivas de estos problemas están disponibles en OWL para Química orgánica.

(Los problemas 18.1 a 18.18 aparecen dentro del capítulo.)

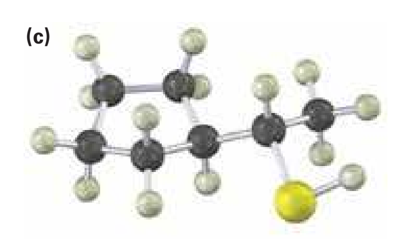
18.19 Dé los nombres IUPAC para los siguientes compuestos (café rojizo = Br; amarillo = S):

(a)

(b)

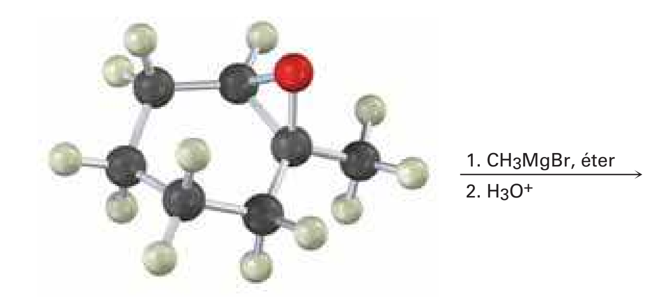


(c)



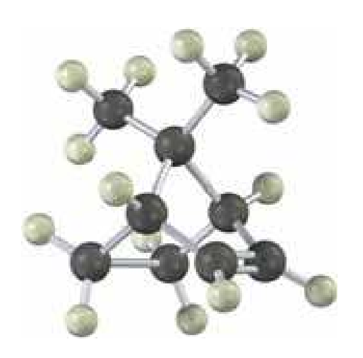
18.20 Muestre el producto, incluyendo la estereoquímica, que resultaría de la reacción del siguiente epóxido con HBr:

18.21 Muestre el producto, incluyendo la estereoquímica, de la siguiente reacción:



1. CH_3MgBr, éter
2. H_3O^+

18.22 El tratamiento del siguiente alqueno con un peroxiácido produce un epóxido distinto al obtenido por la reacción con Br_2 acuoso seguida por el tratamiento con una base. Proponga estructuras para los dos epóxidos y explique el resultado.



Problemas adicionales

Nomenclatura de éteres

18.23 Dibuje las estructuras de los siguientes nombres IUPAC:

(a) Éter etil 1-etilpropílico **(b)** Éter di(*p*-clorofenílico)
(c) Ácido 3,4-dimetoxibenzoico **(d)** Ciclopentiloxiciclohexano
(e) 4-alil-2-metoxifenol (eugenol; a partir del aceite de clavo)

18.24 Dé los nombres IUPAC para las siguientes estructuras:

(a) S
(b) OCH_3, OCH_3
(c) O
(d) 1 O, 2, 3, 4, 5, CH_3
(e) CH_3 / $CH_3CH—O—$
(f) SH, NO_2
(g) CH_3 CH_3 / $CH_3CH_2CHCHCHSCHCH_3$ / CH_3 CH_3
(h) OCH_3 / CH_3CCH_3 / OCH_3
(i) SCH_3, SCH_3

Síntesis de éteres

18.25 ¿Cómo prepararía los siguientes éteres?

(a) (b) (c) (d) (e) (f)

18.26 ¿Cómo prepararía los siguientes compuestos a partir del 1-feniletanol?

(a) Éter metil 1-feniletil **(b)** Fenilepoxietano
(c) Éter *ter*-butil 1-feniletílico **(d)** 1-Feniletanotiol

18.27 Los éteres *ter*-butílicos pueden prepararse por la reacción de un alcohol con 2-metilpropeno en presencia de un catalizador ácido. Proponga un mecanismo para esta reacción.

18.28 El tratamiento del *trans*-2-clorociclohexanol con NaOH produce 1,2-epoxiciclohexano, pero la reacción del isómero cis en las mismas condiciones produce ciclohexanona. Proponga mecanismos para ambas reacciones y explique por qué se obtienen resultados diferentes.

Reacciones de éteres y epóxidos

18.29 Prediga los productos de las siguientes reacciones de ruptura de éteres:

(a) ciclohexil–O–CH_2CH_3 $\xrightarrow[H_2O]{HI}$ **?**

(b) fenil–O–$C(CH_3)_2CH_3$ (O, C, CH_3, H_3C, CH_3) $\xrightarrow{CF_3CO_2H}$ **?**

(c) $H_2C{=}CH{-}O{-}CH_2CH_3$ $\xrightarrow[H_2O]{HI}$ **?**

(d) $CH_3C(CH_3)_2CH_2{-}O{-}CH_2CH_3$ $\xrightarrow[H_2O]{HI}$ **?**

18.30 ¿Cómo realizaría las siguientes transformaciones? Puede requerirse más de un paso.

(a) ciclohexeno $\xrightarrow{?}$ ciclohexil–OCH_2CH_3

(b) ciclohexano con H_3C y H, y H y OCH_3 $\xrightarrow{?}$ ciclohexano con H_3C y H, y Br y H

(c) 4-(H_3C, CH_3, H_3C–C)ciclohexeno $\xrightarrow{?}$ ciclohexano con H_3C, CH_3, H_3C–C, H; OH, H; OH, H

(d) $CH_3CH_2CH_2CH_2C{\equiv}CH$ $\xrightarrow{?}$ $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OCH_3$

(e) $CH_3CH_2CH_2CH_2C{\equiv}CH$ $\xrightarrow{?}$ $CH_3CH_2CH_2CH_2CH(OCH_3)CH_3$

18.31 ¿Qué producto esperaría de la ruptura del tetrahidrofurano con HI?

18.32 Escriba el mecanismo de la hidrólisis del *cis*-5,6-epoxidecano por la reacción con ácido acuoso. ¿Cuál es la estereoquímica del producto, suponiendo un ataque S_N2 normal por la parte posterior?

18.33 ¿Cuál es la estereoquímica del producto de la hidrólisis catalizada por ácido del *trans*-5,6-epoxidecano? ¿Cómo difiere el producto del formado en el problema 18.32?

18.34 La hidrólisis catalizada por ácido de un 1,2-epoxiciclohexano produce un 1,2-diol trans-diaxial. ¿Qué producto esperaría obtener de la hidrólisis ácida del *cis*-3-*ter*-butil-1,2-epoxiciclohexano? (Recuerde que el grupo *ter*-butil voluminoso bloquea al anillo del ciclohexano en una conformación específica.)

18.35 Imagine que ha tratado al (2*R*,3*R*)-2,3-epoxi-3-metilpentano con ácido acuoso para realizar una reacción de apertura del anillo.

O
CH_3C—CCH_2CH_3
H CH_3

2,3-Epoxi-3-metilpentano (no implica estereoquímica)

(a) Dibuje el epóxido, mostrando la estereoquímica.
(b) Dibuje y nombre el producto, mostrando la estereoquímica.
(c) ¿El producto es quiral? Explique.
(d) ¿El producto es ópticamente activo? Explique.

18.36 Los epóxidos se reducen por el tratamiento con hidruro de litio y aluminio para producir alcoholes. Proponga un mecanismo para esta reacción.

H, O, H

1. $LiAlH_4$, éter
2. H_3O^+

OH

18.37 Muestre la estructura y la estereoquímica del alcohol que resultaría si el 1,2-epoxiciclohexano (problema 18.36) fuera reducido con deuteruro de litio y aluminio, $LiAlD_4$.

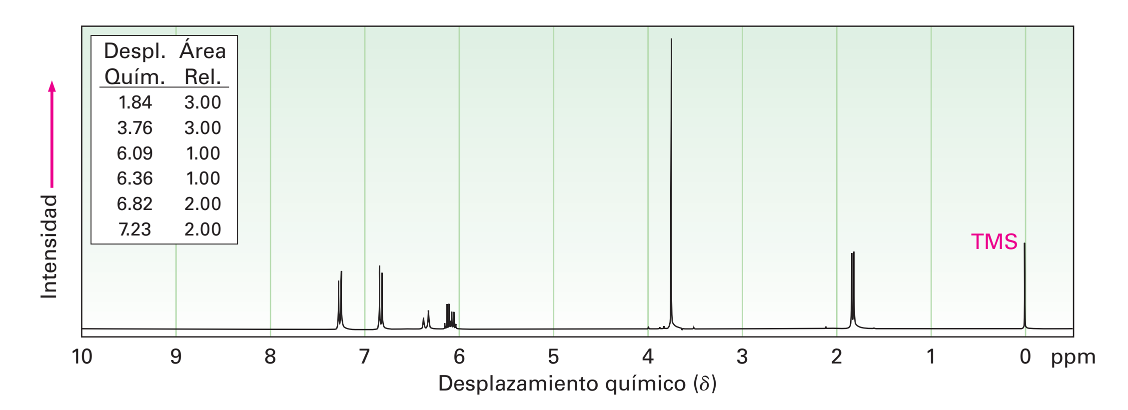
Espectroscopía

18.38 La zorra roja (*Vulpes vulpes*) utiliza un sistema químico de comunicación basado en las marcas aromáticas en la orina. Un componente de la orina de la zorra es un sulfuro cuyo espectro de masas tiene $M^+ = 116$. La espectroscopía de IR muestra una banda intensa en 890 cm^{-1} y la espectroscopia de ^{1}H-RMN muestra los siguientes picos:

1.74 δ (3 H, singulete); 2.11 δ (3 H, singulete); 2.27 δ (2 H, triplete, J = 4.2 Hz); 2.57 δ (2 H, triplete, J = 4.2 Hz); 4.73 δ (2 H, ancho)

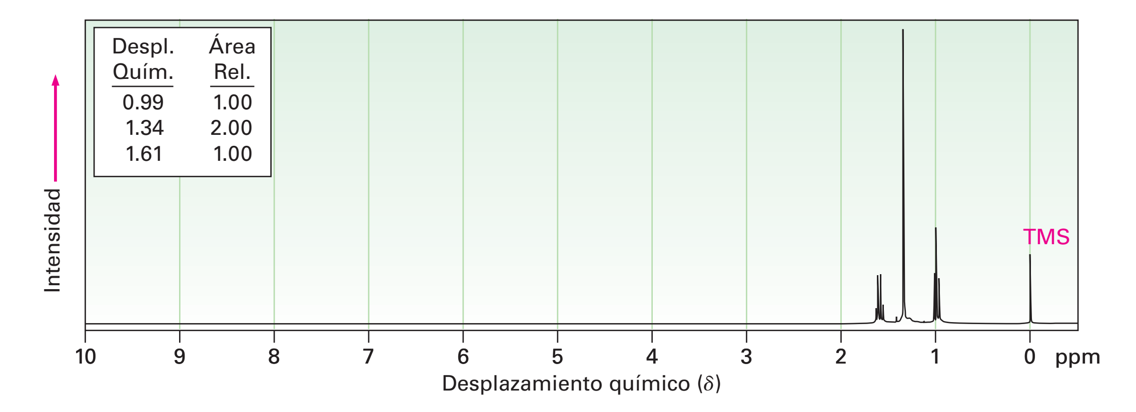
Proponga una estructura consistente con esta información. [*Nota*: el $(CH_3)_2S$ absorbe en 2.1 δ.]

18.39 El anetol, $C_{10}H_{12}O$, un constituyente principal del aceite de anís, tiene el espectro de ^{1}H-RMN mostrado a continuación. En la oxidación con $Na_2Cr_2O_7$, el anetol produce ácido *p*-metoxibenzoico. ¿Cuál es la estructura del anetol? Asigne todos los picos en el espectro de RMN y explique los patrones de desdoblamiento observados.

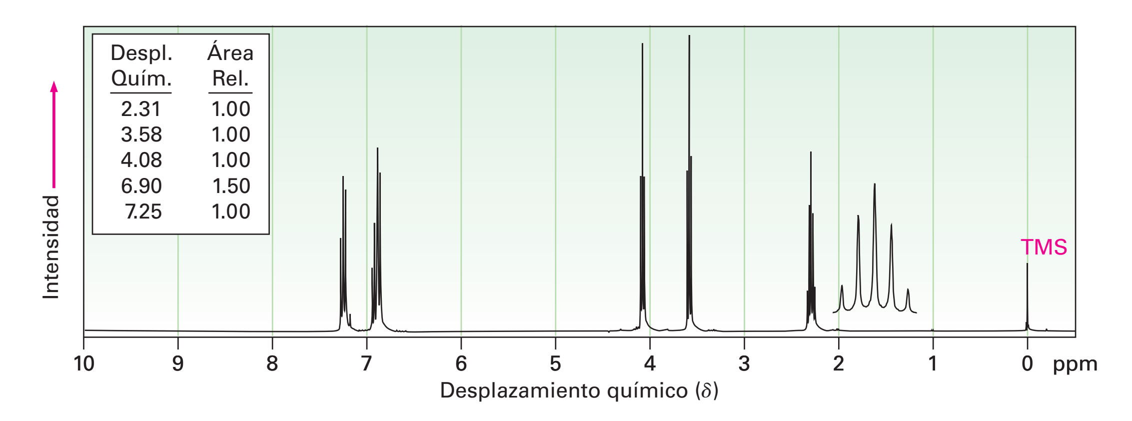


18.40 Proponga estructuras para los compuestos que tienen los siguientes espectros de ^{1}H-RMN:

(a) $C_5H_{12}S$ (un protón $-SH$ absorbe cerca de 1.6 δ)



(b) $C_9H_{11}BrO$



Problemas generales

18.41 Prediga los productos de las siguientes reacciones:

(a) $C_6H_5OCH_2CH(CH_3)CH_3 \xrightarrow{HBr}$?

(b) $CH_3CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2Br \xrightarrow[2.\ NaOH,\ H_2O]{1.\ (NH_2)_2C{=}S}$?

(c) Ciclopentanotiol (—SH) $\xrightarrow{Br_2}$?

(d) 3-(SCH_2CH_3)ciclohexeno $\xrightarrow{H_2O_2,\ H_2O}$?

18.42 ¿Cómo sintetizaría el anetol (problema 18.39) a partir del fenol?

18.43 ¿Cómo puede preparar éter bencil fenílico a partir de benceno y fenol? Se requiere más de una etapa.

18.44 Cuando se trata el 2-metil-2,5-pentanodiol con ácido sulfúrico, ocurre la deshidratación y se forma el 2,2-dimetiltetrahidrofurano. Sugiera un mecanismo para esta reacción. ¿Cuál de los dos átomos de oxígeno es más probable que se elimine y por qué?

2,2-Dimetiltetrahidrofurano

18.45 Los éteres aril metílicos, como el anisol, se rompen formando yodometano y un ion fenóxido por el tratamiento con LiI en DMF caliente. Proponga un mecanismo para esta reacción.

18.46 El *reactivo de Meerwein*, tetrafluoroborato de trietiloxonio, es un agente etilante poderoso que convierte alcoholes en éteres etílicos en pH neutro. Muestre la reacción del reactivo de Meerwein con ciclohexanol y explique el hecho de que las sales de trialquiloxonio son agentes alquilantes mucho más reactivos que los yoduros de alquilo.

$(CH_3CH_2)_3O^+\ BF_4^-$ **Reactivo de Meerwein**

18.47 El safrol, una sustancia aislada a partir del aceite de sasafrás, se utiliza como un agente en la perfumería; proponga una síntesis del safrol a partir de catecol (1,2-bencenodiol).

$CH_2CH{=}CH_2$ **Safrol**

18.48 Los reactivos de Grignard reaccionan con oxetano, un éter cíclico de cuatro miembros, para producir alcoholes primarios, pero la reacción es mucho más lenta que la reacción correspondiente con óxido de etileno. Sugiera una razón para la diferencia en la reactividad entre el oxetano y el óxido de etileno.

$$\text{Oxetano} \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. RMgX}} RCH_2CH_2CH_2OH$$

Oxetano

18.49 Los éteres experimentan una reacción de ruptura catalizada por ácido por el tratamiento con el ácido de Lewis, BBr_3, a temperatura ambiente. Proponga un mecanismo para la reacción.

$$C_6H_5OCH_3 \xrightarrow[\text{2. } H_2O]{\text{1. } BBr_3} C_6H_5OH + CH_3Br$$

18.50 El *método de Zeisel* es un viejo procedimiento analítico para determinar el número de grupos metoxilo en un compuesto. Una cantidad medida del compuesto se calienta con HI concentrado, ocurre la ruptura del éter, y el producto yodometano se destila y se pasa por una disolución alcohólica de $AgNO_3$, donde reacciona para formar un precipitado de yoduro de plata. Se colecta el AgI y se mide su masa, y por lo tanto se determina el porcentaje de los grupos metoxilo en la muestra; por ejemplo, 1.06 g de vainillina, el material responsable del olor característico de la vainilla, produce 1.60 g de AgI. Si la vainillina tiene una masa molecular de 152, ¿cuántos grupos metoxilo contiene?

18.51 El disparlure, $C_{19}H_{38}O$, es un atrayente sexual liberado por la polilla hembra, *Lymantria dispar*. El espectro de ^{1}H-RMN del disparlure muestra una gran absorción en la región de los alcanos, 1 a 2 δ, y un triplete en 2.8 δ. El tratamiento del disparlure, primero con ácido acuoso y después con $KMnO_4$, produce dos ácidos carboxílicos identificados como ácido undecanoico y ácido 6-metilheptanoico. (El $KMnO_4$ rompe los 1,2-dioles para producir ácidos carboxílicos.) Sin considerar la estereoquímica, proponga una estructura para el disparlure. El compuesto real es una molécula quiral con estereoquímica 7*R*,8*S*. Dibuje el disparlure mostrando la estereoquímica correcta.

18.52 ¿Cómo sintetizaría el disparlure racémico (problema 18.51) a partir de compuestos que tengan diez o menos átomos de carbonos?

18.53 El tratamiento del 1,1-difenil-1,2-epoxietano con ácido acuoso genera 2,2- difenilacetaldehído como el producto principal. Proponga un mecanismo para la reacción.

$$Ph_2C(O)CH_2 \xrightarrow{H_3O^+} Ph_2CHCHO$$

18.54 ¿Cómo prepararía *o*-hidroxifenilacetaldehído a partir de fenol? Se requiere más de un paso.

OH
CH_2CHO
***o*-Hidroxifenilacetaldehído**

18.55 Identifique los reactivos **a-e** en el siguiente esquema:

O
a
OH
CH_3
b
CH_3
d
CH_3
O
c
e
OCH_3
CH_3
CH_3
OH
OH
H

18.56 La fluoxetina, un antidepresivo prescrito frecuentemente comercializado con el nombre de Prozac, puede prepararse por una ruta que comienza con la reacción entre un fenol y un cloruro de alquilo.

OH
F_3C
+
CH_3
N
CH_3
Cl
KOH
DMSO
CH_3
N
CH_3
O
H
F_3C
CH_3
N
H
O
H
F_3C
Fluoxetina

(a) La velocidad de la reacción depende del fenol y del halogenuro de alquilo. ¿Es esta una reacción S_N1 o una S_N2? Muestre el mecanismo.
(b) El enantiómero fisiológicamente activo de la fluoxetina tiene estereoquímica (*S*). Basándose en su respuesta al inciso **(a)**, dibuje la estructura del cloruro de alquilo que necesitaría, mostrando la estereoquímica correcta.

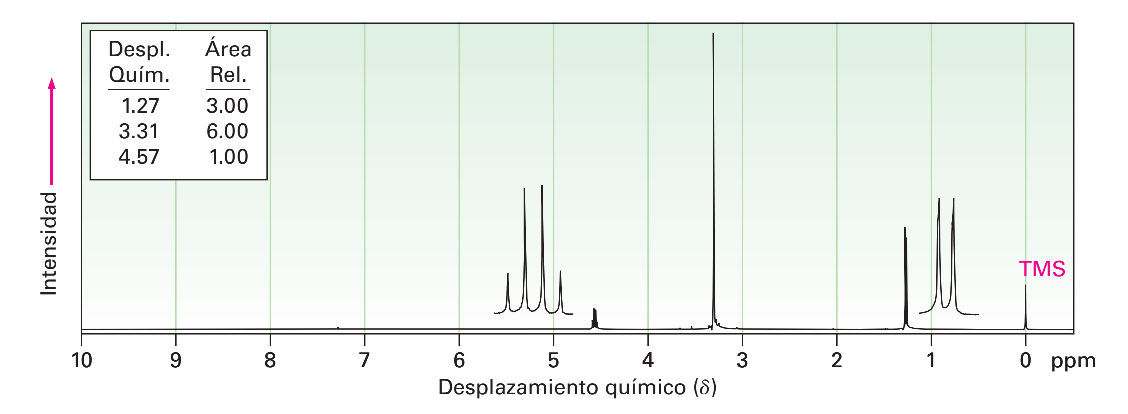
18.57 El herbicida acifluorfeno puede prepararse por la ruta que comienza con la reacción entre un fenol y un fluoruro de arilo. Proponga un mecanismo.

NO_2
CO_2CH_3
F
+
OH
F_3C
Cl
KOH
DMSO
NO_2
CO_2CH_3
O
F_3C
Cl
NO_2
CO_2H
O
F_3C
Cl

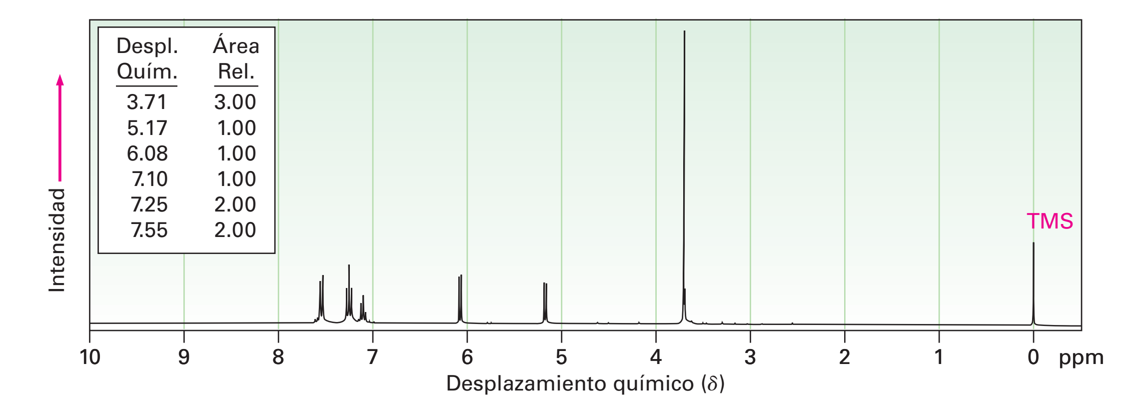
Acifluorfeno

18.58 Proponga estructuras para los compuestos que tienen los siguientes espectros de ^{1}H-RMN:

(a) $C_4H_{10}O_2$



(b) $C_9H_{10}O$



18.59 Los aldehídos y las cetonas experimentan la reacción catalizada por ácido con alcoholes para producir *hemiacetales*, compuestos que tienen un oxígeno parecido al de un alcohol y un oxígeno parecido al de un éter unidos al mismo carbono. La reacción posterior de un hemiacetal con alcohol produce un *acetal*, un compuesto que tiene dos oxígenos parecidos a los de un éter unidos al mismo carbono

O, C, +, ROH, H^+ catalizador, OR, C, OH, ROH H^+, OR, C, OR, + H_2O

Un hemiacetal **Un acetal**

(a) Muestre las estructuras del hemiacetal y del acetal que obtendría por la reacción de ciclohexanona con etanol.
(b) Proponga un mecanismo para la conversión de un hemiacetal en un acetal.

18.60 En la sección 17.4 vimos que las cetonas reaccionan con $NaBH_4$ para producir alcoholes. En la sección 22.3 veremos que las cetonas también reaccionan con Br_2 para producir α-bromocetonas. Quizá sorprendentemente, el tratamiento con $NaBH_4$ de la α-bromocetona a partir de la acetofenona produce un epóxido en lugar de un bromoalcohol. Muestre la estructura del epóxido y explique su formación.

O, C, CH_3, Br_2, O, C, CH_2Br, $NaBH_4$, Epóxido

Acetofenona **Una α-bromocetona**

18.61 Proponga un mecanismo para explicar la siguiente transformación. ¿Cuáles dos tipos de reacciones se producen?

O, H_3C, CH_3, +, O, O, O, Calor, H_3C, O, H, O, H, H_3C, O, O

Introducción a los compuestos carbonílicos

Los compuestos carbonílicos están en todas partes. La mayor parte de las moléculas biológicas contienen grupos carbonilo, al igual que la mayor parte de los agentes farmacéuticos y muchas de las sustancias químicas sintéticas con las que tratamos todos los días. El ácido cítrico, que se encuentra en los limones y las naranjas; el acetaminofeno, el componente activo en muchos de los medicamentos populares de venta sin receta para combatir el dolor de cabeza; y el Dacrón, el material de poliéster utilizado en la vestimenta, todos contienen tipos diferentes de grupos carbonílicos.

Ácido cítrico
(un ácido carboxílico)

Acetaminofeno
(una amida)

Dacrón
(un poliéster)

En gran medida, la química de los organismos vivos es la química de compuestos carbonílicos. En los cinco capítulos siguientes, explicaremos la química del **grupo carbonilo**, **C=O**. Aunque existen muchos tipos diferentes de compuestos carbonílicos y muchas reacciones diferentes, sólo existen unos cuantos principios fundamentales que unifican el campo por completo. El propósito de esta breve introducción no es el de mostrar los detalles de las reacciones específicas, sino el de proveer un marco para el aprendizaje de la química del grupo carbonilo. Lea ahora esta introducción y regrese a ella ocasionalmente cuando necesite recordar la imagen general.

I. Tipos de compuestos carbonílicos

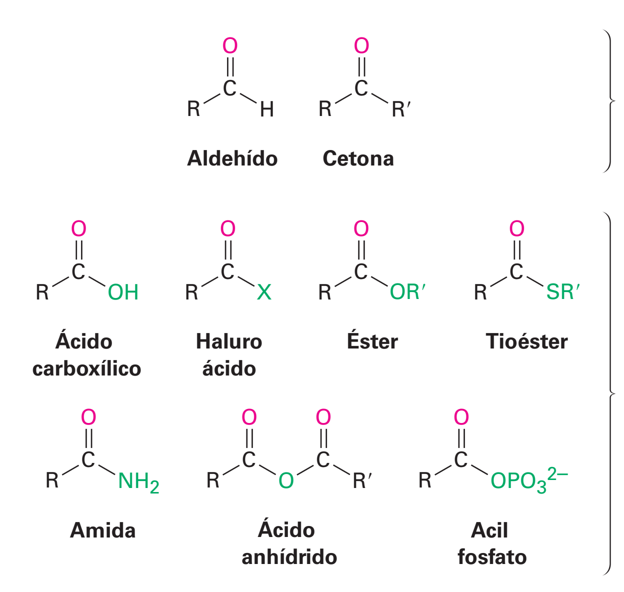
La tabla 1 muestra algunos de los muchos tipos diferentes de compuestos carbonílicos. Todos contienen un **grupo acilo** (R−C=O) unido a otro sustituyente. La parte R del grupo acilo puede ser prácticamente cualquier estructura orgánica, y el otro sustituyente al cual está unido el grupo acilo puede ser un carbono, hidrógeno, oxígeno, halógeno, nitrógeno o azufre.

Es de utilidad clasificar los compuestos carbonílicos en dos categorías basadas en los tipos de química que experimentan. En una categoría están los aldehídos y las cetonas; en la otra están los ácidos carboxílicos y sus derivados. El grupo acilo en un aldehído o en una cetona está unido a un átomo (H o C, respectivamente) que no puede estabilizar una carga negativa y, por lo tanto, no puede actuar como un grupo saliente en una reacción de sustitución nucleofílica. Sin embargo, el grupo acilo en un ácido carboxílico o en algún derivado está unido a un átomo (oxígeno, halógeno,

Tabla 1 Algunos tipos de compuestos carbonílicos

Nombre	Fórmula general	Terminación del nombre	Nombre	Fórmula general	Terminación del nombre
Aldehído	R–C(=O)–H	*-al*	Éster	R–C(=O)–O–R′	*-oato*
Cetona	R–C(=O)–R′	*-ona*	Lactona (éster cíclico)	C–C(=O)–O (cíclico)	Ninguno
Ácido carboxílico	R–C(=O)–O–H	*ácido -oico*	Tioéster	R–C(=O)–S–R′	*-tioato*
Halogenuro ácido	R–C(=O)–X	*halogenuro -ilo* u *oilo*	Amida	R–C(=O)–N<	*-amida*
Anhídrido ácido	R–C(=O)–O–C(=O)–R′	*anhídrido -oico*	Lactama (amida cíclica)	C–C(=O)–N (cíclico)	Ninguno
Acil fosfato	R–C(=O)–O–P(=O)(O^-)–O^-	*fosfato de -ilo*			

azufre, nitrógeno) que *puede* estabilizar una carga negativa y, por lo tanto, *puede* actuar como un grupo saliente en una reacción de sustitución nucleofílica.

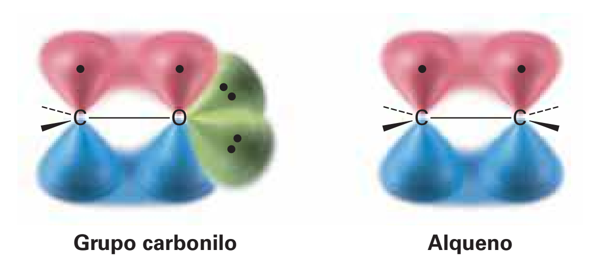


El –R′ y el –H *no pueden* actuar como grupos salientes en las reacciones de sustitución nucleofílica.

El –OH, el –X, el –OR′, el –SR, el $–NH_2$, el –OCOR′ y el $–OPO_3^{2-}$ en estos compuestos *pueden* actuar como grupos salientes en las reacciones de sustitución nucleofílica.

II. Naturaleza del grupo carbonilo

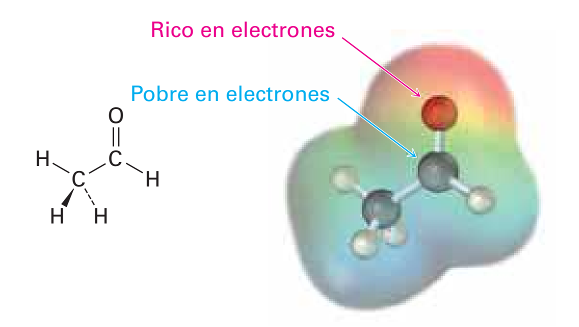
El enlace doble carbono-oxígeno de un grupo carbonilo es similar en varios aspectos al enlace doble carbono-carbono de un alqueno. El átomo de carbono carbonílico tiene hibridación sp^2 y forma tres enlaces σ. El cuarto electrón de valencia permanece en un orbital p del carbono y forma un enlace π con oxígeno por el traslape con un orbital p del oxígeno. El átomo de oxígeno también tiene dos pares de electrones no enlazados, los cuales ocupan sus dos orbitales restantes.



Al igual que los alquenos, los compuestos carbonílicos son planos respecto al enlace doble y tienen ángulos de enlace de aproximadamente 120°. La **figura 1** muestra la estructura del acetaldehído e indica las longitudes y los ángulos de sus enlaces. Como podría esperarse, el enlace doble carbono-oxígeno es más corto (122 pm frente a 143 pm) y más fuerte [732 kJ/mol (175 kcal/ mol) frente a 385 kJ/mol (92 kcal/mol)] que un enlace sencillo C−O.

Figura 1 La estructura del acetaldehído.

Ángulo de enlace	(°)	Longitud de enlace	(pm)
H—C—C	118	C=O	122
C—C=O	121	C—C	150
H—C=O	121	OC—H	109



Como indica el mapa de potencial electrostático en la figura 1, el enlace doble carbono-oxígeno está fuertemente polarizado debido a la alta electronegatividad del oxígeno en relación con el carbono. Por lo tanto, el átomo de carbono carbonílico porta una carga positiva parcial, es un sitio electrofílico (ácido de Lewis) y reacciona con los nucleófilos. Por el contrario, el átomo de oxígeno carbonílico porta una carga negativa parcial, es un sitio nucleofílico (base de Lewis) y reacciona con los electrófilos. En los siguientes cinco capítulos veremos que la mayor parte de las reacciones del grupo carbonilo se pueden explicar mediante argumentos sencillos de polaridad.

III. Reacciones generales de los compuestos carbonílicos

En el laboratorio y en los organismos vivos, las reacciones de los compuestos carbonílicos ocurren por uno de cuatro mecanismos generales: *adición nucleofílica*, *sustitución nucleofílica en el grupo acilo*, *sustitución alfa* y *condensación del grupo carbonilo*. Estos

mecanismos tienen muchas variaciones, al igual que las reacciones de adición electrofílica de alquenos y las reacciones S_N2, pero las variaciones son mucho más fáciles de aprender cuando se comprenden las características fundamentales de los mecanismos. Veamos cómo son los cuatro mecanismos y qué tipos de química experimentan los compuestos carbonílicos.

Reacciones de adición nucleofílica de aldehídos y cetonas (capítulo 19)

La reacción más común de los aldehídos y las cetonas es la **reacción de adición nucleofílica**, en la que se adiciona un nucleófilo, **:**Nu$^-$, al carbono electrofílico del grupo carbonilo. Dado que el nucleófilo utiliza un par de electrones para formar un nuevo enlace con el carbono, deben moverse dos electrones del enlace doble carbono-oxígeno hacia el átomo de oxígeno electronegativo para dar un anión alcóxido. El carbono carbonílico se rehibridiza de sp^2 a sp^3 durante la reacción y, por lo tanto, el ion alcóxido producido tiene una geometría tetraédrica.

δ− :O: δ+ C + :Nu⁻ ⇌ :Ö:⁻ C Nu

Un compuesto carbonílico (el carbono tiene hibridación *sp*²)

Un intermediario tetraédrico (el carbono tiene hibridación *sp*³)

Una vez formado, y dependiendo de la naturaleza del nucleófilo, el alcóxido tetraédrico intermediario puede experimentar cualquiera de dos reacciones posteriores, como se muestra en la **figura 2**. Con frecuencia, el alcóxido tetraédrico intermediario simplemente se protona por agua o ácido para formar un alcohol como producto. Alternativamente, el intermediario tetraédrico puede protonarse y eliminar el oxígeno para formar un nuevo enlace doble entre el carbono carbonílico y el nucleófilo. En el capítulo 19 estudiaremos con detalle ambos procesos.

:Nu⁻ → [:Ö:⁻ R C Nu R′] —H—A→ OH R C Nu R′

:O: C R R′ **Aldehído o cetona**

H :Nu—H → [:Ö:⁻ R C Nu⁺—H H R′] → [OH R C Nu—H R′] —$-H_2O$→ Nu ‖ C R R′

Figura 2 La reacción de adición de un aldehído o una cetona con un nucleófilo. Dependiendo del nucleófilo, se forma un alcohol o un compuesto con un enlace doble C=Nu.

Formación de un alcohol La reacción más sencilla de un alcóxido tetraédrico intermediario es la protonación para producir un alcohol. Ya hemos visto dos ejemplos de este tipo de proceso durante la reducción de aldehídos y cetonas con reactivos hidruro como $NaBH_4$ y $LiAlH_4$ **(sección 17.4)** y durante las reacciones de Grignard **(sección 17.5)**. Durante una reducción, el nucleófilo que se adiciona al grupo carbonilo es un

ion hidruro, H:⁻, mientras que durante una reacción de Grignard, el nucleófilo es un carbanión, $R_3C:^-$

Reducción

Aldehído/cetona → [Intermediario tetraédrico] →(H_3O^+) Alcohol

Reacción de Grignard

Aldehído/cetona →($:CH_3^-\ ^+MgBr$) [Intermediario tetraédrico] →(H_3O^+) Alcohol

Formación del C=Nu El segundo modo de adición nucleofílica, la cual ocurre con frecuencia con nucleófilos amina, involucra la eliminación del oxígeno y la formación del enlace doble C=Nu. Por ejemplo, los aldehídos y las cetonas reaccionan con aminas primarias, RNH_2, para formar *iminas*, $R_2C{=}NR'$. Estas reacciones proceden exactamente a través del mismo tipo de intermediario tetraédrico formado durante la reducción del hidruro y la reacción de Grignard, pero el ion alcóxido formado inicialmente no está aislado, más bien se protona y pierde agua para formar una imina, como se muestra en la **figura 3**.

Figura 3 | **MECANISMO**

La formación de una imina, $R_2C{=}NR'$, por la reacción de una amina con un aldehído o con una cetona.

1 La adición a la cetona o al aldehído del grupo carbonilo por la amina neutra nucleófila da un intermediario tetraédrico dipolar.

2 La transferencia de un protón del nitrógeno al oxígeno produce un alcohol amino intermediario.

3 La deshidratación del alcohol amino intermediario da como productos finales la imina neutra más agua.

Reacciones de sustitución nucleofílica en el grupo acilo de derivados de ácidos carboxílicos (capítulo 21)

La segunda reacción fundamental de los compuestos carbonílicos, la **sustitución nucleofílica en el grupo acilo**, está relacionada con la reacción de adición nucleofílica recién discutida pero únicamente ocurre con derivados de ácidos carboxílicos en lugar de con aldehídos y cetonas. Cuando el grupo carbonilo de un derivado de ácido carboxílico reacciona con un nucleófilo, la adición ocurre de la manera usual, pero el alcóxido tetraédrico intermediario formado inicialmente no está aislado. Debido a que los derivados de ácidos carboxílicos tienen un grupo saliente unido al carbono del grupo carbonilo, el intermediario tetraédrico puede reaccionar posteriormente, expulsando el grupo saliente y formando un nuevo compuesto carbonílico.

Ácido carboxílico derivado → **Intermediario tetraédrico** → R–C(=O)–Nu + :Y⁻

[Y = –OR (éster), –Cl (cloruro ácido), $–NH_2$ (amida), o –OCOR (anhídrido ácido)]

El efecto neto de la sustitución nucleofílica en el grupo acilo es el reemplazo del grupo saliente por el nucleófilo entrante; por ejemplo, en el capítulo 21 veremos que los cloruros ácidos se convierten rápidamente en ésteres por el tratamiento con iones alcóxido **(figura 4)**.

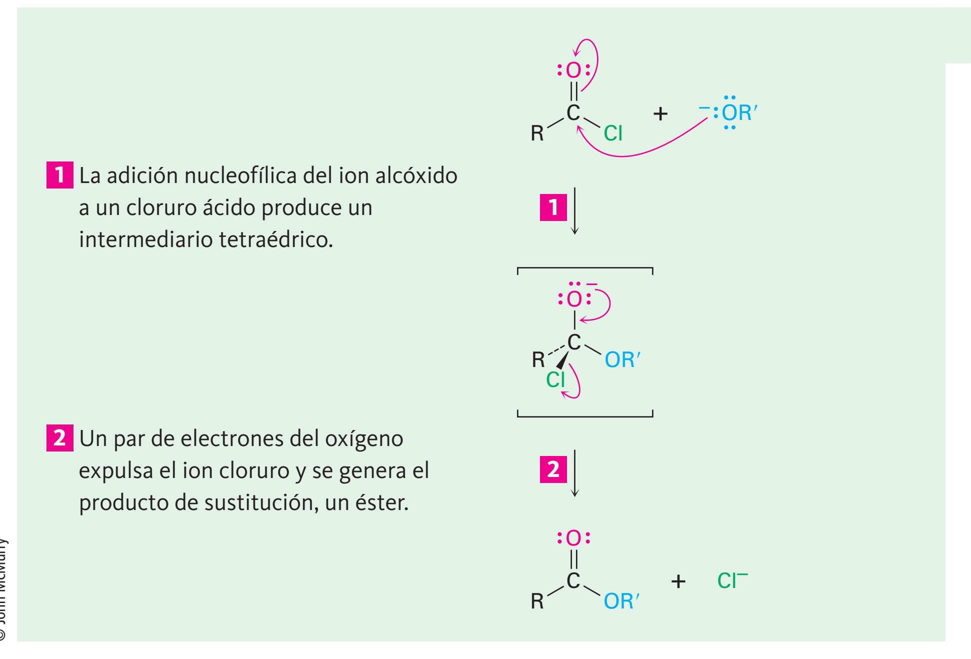


Figura 4 | **MECANISMO**

La reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo de un cloruro ácido con un ion alcóxido produce un éster.

Reacciones de sustitución en alfa (capítulo 22)

La tercera reacción principal de los compuestos carbonílicos, la **sustitución alfa**, ocurre en la posición *vecina al* grupo carbonilo —la posición alfa (α)—. Esta reacción, la cual ocurre con todos los compuestos carbonílicos sin importar su estructura, resulta en la sustitución de un hidrógeno α por un electrófilo a través de la formación de un *enol* o de un *ion enolato* intermediario.

Posición α

Compuesto carbonílico

Ion enolato

Un enol

Compuesto carbonílico α sustituido

Por razones que explicaremos en el capítulo 22, debido a la presencia de un grupo carbonilo los hidrógenos ácidos del carbono α pueden ser cedidos; por tanto, los compuestos carbonílicos reaccionan con una base fuerte para producir iones enolato.

Compuesto carbonílico

Ion enolato

Debido a que están cargados negativamente, los iones enolato actúan como nucleófilos y experimentan varias de las reacciones que ya hemos estudiado. Por ejemplo, los enolatos reaccionan con halogenuros de alquilo primarios en la reacción S_N2. El ion enolato nucleofílico desplaza al ion halogenuro y forma un nuevo enlace C−C:

reacción S_N2

Compuesto carbonílico

Ion enolato

La reacción de alquilación S_N2 entre un ion enolato y un halogenuro de alquilo es un método poderoso para formar enlaces C−C, por lo que crean moléculas más grandes a partir de precursores más pequeños. En el capítulo 22 estudiaremos la alquilación de varios tipos de compuestos carbonílicos.

Reacciones de condensación del grupo carbonilo (capítulo 23)

La cuarta y última reacción fundamental de los grupos carbonilo, la **condensación del grupo carbonilo**, ocurre cuando dos compuestos carbonílicos reaccionan entre ellos; por ejemplo, cuando se trata el acetaldehído con una base se combinan dos moléculas para generar como producto el hidroxialdehído conocido como *aldol* (*alde*-hído + alcoh*ol*):

$$2\ CH_3CHO \xrightleftharpoons{NaOH} CH_3CH(OH)CH_2CHO$$

Dos acetaldehídos → **Aldol**

Aunque la reacción de condensación del grupo carbonilo parece diferente a los tres procesos anteriormente explicados, en realidad es muy similar. Una reacción de condensación del grupo carbonilo es sencillamente una *combinación* de un paso de la adición nucleofílica y un paso de la sustitución α. El ion enolato formado inicialmente de una molécula de acetaldehído actúa como un nucleófilo y se adiciona al grupo carbonilo de la otra molécula de acetaldehído, como se muestra en la **figura 5**.

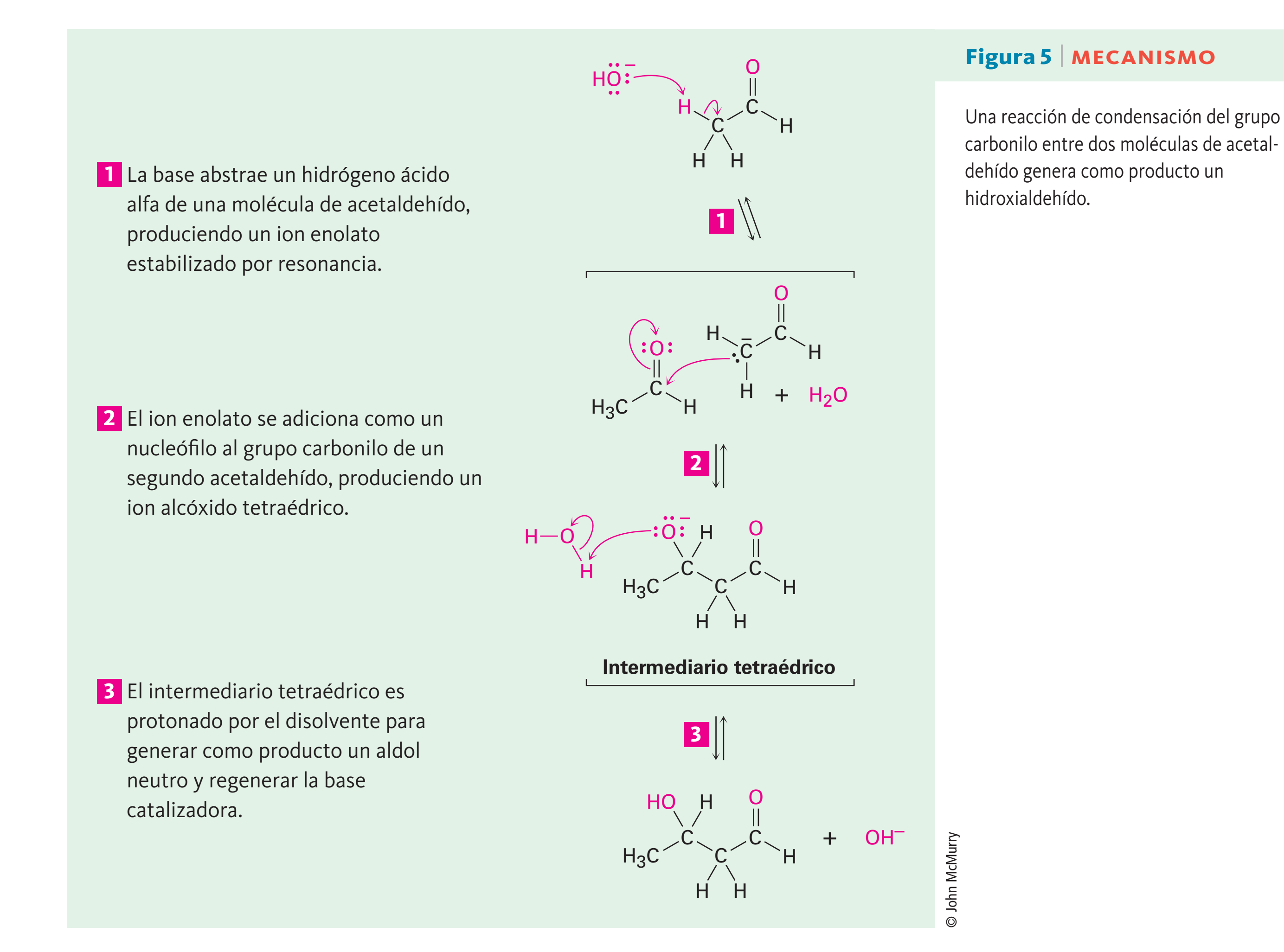


Figura 5 | **MECANISMO**

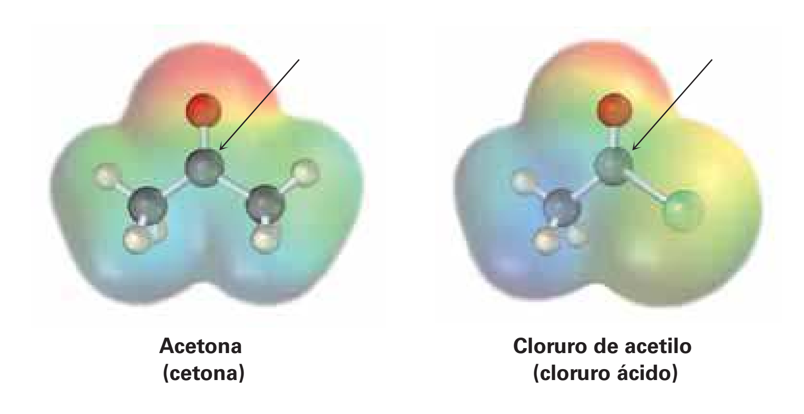
Una reacción de condensación del grupo carbonilo entre dos moléculas de acetaldehído genera como producto un hidroxialdehído.

IV. Resumen

En gran medida, la química de los organismos vivos es la química de los compuestos carbonílicos. El propósito de esta breve introducción no es mostrar los detalles de las reacciones específicas, sino establecer las bases para los siguientes cinco capítulos. Todas las reacciones del grupo carbonilo que estudiaremos en los capítulos 19 al 23 están incluidas en alguna de las cuatro categorías fundamentales que hemos explicado. El saber hacia dónde nos dirigiremos debe facilitarle el aprendizaje de este tema enfocado en la comprensión de este grupo, el más importante de todos los grupos funcionales.

Problemas

1. Justifique a partir de estos mapas de potencial electrostático, ¿cuál tipo de compuesto carbonílico tiene el átomo de carbono carbonílico más electrofílico, una cetona o un cloruro ácido? ¿Cuál tiene el átomo de oxígeno carbonílico más nucleofílico? Explique.



Acetona (cetona) **Cloruro de acetilo (cloruro ácido)**

2. Prediga el producto formado por la adición nucleofílica del ion cianuro (CN^-) al grupo carbonilo de la acetona, seguida por protonación para dar un alcohol:

$H_3C-C(=O)-CH_3$ $\xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. } CN^-}$?

Acetona

3. Identifique cada una de las siguientes reacciones como una adición nucleofílica, una sustitución nucleofílica en el grupo acilo, una sustitución α o una condensación del grupo carbonilo:

(a) $H_3C-C(=O)-Cl \xrightarrow{NH_3} H_3C-C(=O)-NH_2$

(b) $H_3C-C(=O)-H \xrightarrow{NH_2OH} H_3C-C(=NOH)-H$

(c) 2 (ciclopentanona, C=O) $\xrightarrow{NaOH}$ (producto: 1-hidroxiciclopentil unido a ciclopentanona; OH, O)

19

Pocas flores son más hermosas o más fragantes que las rosas. Su olor perfumado se debe a varios compuestos orgánicos simples, como la cetona β-damascenona.

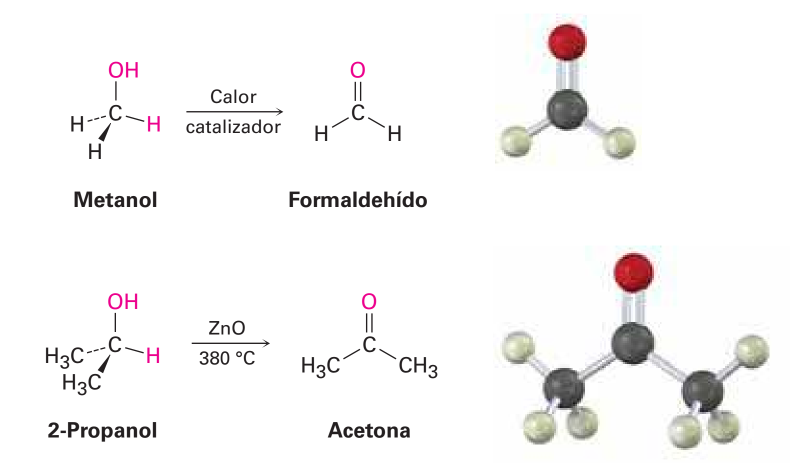
Aldehídos y cetonas: reacciones de adición nucleofílica

Los **aldehídos (RCHO)** y las **cetonas (R_2CO)** son la clase de compuestos que más se encuentran en estado natural. En la naturaleza, muchas de las sustancias que requieren los organismos vivos son los aldehídos o cetonas. Por ejemplo, el aldehído fosfato de piridoxal es una coenzima presente en un gran número de reacciones metabólicas; la cetona hidrocortisona es una hormona esteroidal que segregan las glándulas suprarrenales para regular el metabolismo de las grasas, las proteínas y los carbohidratos.

Fosfato de piridoxal (PLP)

Hidrocortisona

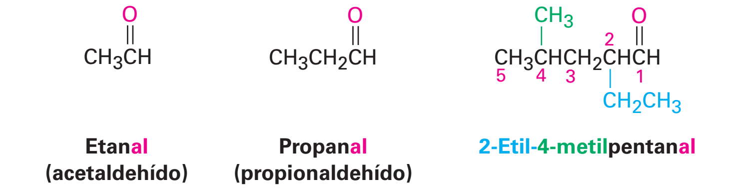
En la industria química, las cetonas y los aldehídos sencillos se producen en grandes cantidades para utilizarse como disolventes y materias primas para preparar una cantidad de otros compuestos. Por ejemplo, en todo el mundo se producen anualmente más de 23 millones de toneladas de formaldehído, $H_2C{=}O$, para fabricar materiales aislantes en las construcciones y para las resinas adhesivas que unen tablas de conglomerado y madera laminada. La acetona, $(CH_3)_2C{=}O$, se utiliza ampliamente como un disolvente industrial; en todo el mundo se producen aproximadamente 3.3 millones de toneladas al año. El formaldehído se sintetiza industrialmente por la oxidación catalítica del metanol y un método para la preparación de la acetona involucra la oxidación del 2-propanol.



¿Por qué este capítulo? Gran parte de la química orgánica es simplemente la química de los compuestos carbonílicos; en particular, los aldehídos y las cetonas son intermediarios en la síntesis de muchos agentes farmacéuticos, en casi todas las rutas biológicas y en numerosos procesos industriales, por lo que es esencial la comprensión de sus propiedades y reacciones. En este capítulo veremos algunas de sus reacciones más importantes.

19.1 Nomenclatura de aldehídos y cetonas

Los aldehídos se nombran reemplazando la terminación *-o* del nombre del alcano correspondiente por *-al*. La cadena principal debe contener al grupo −CHO y el carbono del −CHO se numera como carbono 1. Observe en los siguientes ejemplos que la cadena más larga en el 2-etil-4-metilpentanal es un hexano, pero esta cadena no incluye al grupo funcional −CHO y, por lo tanto, no se considera la cadena principal.



Etanal (acetaldehído) **Propanal (propionaldehído)** **2-Etil-4-metilpentanal**

Para los aldehídos cíclicos en los que el grupo −CHO está unido directamente al anillo, se utiliza el sufijo *-carbaldehído*.

CHO 1 2 CHO

Ciclohexanocarbaldehído **2-Naftalenocarbaldehído**

Unos cuantos aldehídos sencillos y bien conocidos tienen nombres comunes que son reconocidos por la IUPAC. En la tabla 19.1 se enlistan varios de los que usted podría encontrar.

Tabla 19.1 Nombres comunes de algunos aldehídos sencillos

Fórmula	Nombre común	Nombre sistemático
HCHO	Formaldehído	Metanal
CH_3CHO	Acetaldehído	Etanal
$H_2C{=}CHCHO$	Acroleína	Propenal
$CH_3CH{=}CHCHO$	Crotonaldehído	2-Butenal
C_6H_5CHO	Benzaldehído	Bencenocarbaldehído

Las cetonas se nombran reemplazando la terminación *-o* del nombre del alcano correspondiente por *-ona*. La cadena principal es la más larga que contiene al grupo cetona y la numeración comienza en el extremo más cercano al carbono del carbonilo. Como con los alcanos **(sección 7.3)** y con los alcoholes **(sección 17.1)**, el número para especificar la posición se coloca antes del nombre principal en las reglas antiguas, pero antes del sufijo en las recomendaciones más recientes de la IUPAC. Por ejemplo:

$CH_3CH_2C(=O)CH_2CH_2CH_3$ (numeración 1 2 3 4 5 6)
3-Hexanona
(Nuevo: Hexan-3-ona)

$CH_3CH{=}CHCH_2C(=O)CH_3$ (numeración 6 5 4 3 2 1)
4-Hexen-2-ona
(Nuevo: Hex-4-en-2-ona)

$CH_3CH_2C(=O)CH_2C(=O)CH_3$ (numeración 6 5 4 3 2 1)
2,4-Hexanodiona
(Nuevo: Hexano-2,4-diona)

Está permitido por la IUPAC que algunas cuantas cetonas conserven sus nombres comunes.

$CH_3C(=O)CH_3$
Acetona

$C_6H_5C(=O)CH_3$
Acetofenona

$C_6H_5C(=O)C_6H_5$
Benzofenona

Cuando es necesario referirse al R−C=O como un sustituyente, se utiliza el nombre de **grupo acilo** y se adiciona a la terminación del nombre *-ilo*. Por lo tanto, el $-COCH_3$ es un grupo *acetilo*, el −CHO es un grupo *formilo*, −COAr es un grupo *aroílo* y el $-C_6H_5CO$ es un grupo *benzoilo*.

R−C(=O)−
Grupo acilo

$H_3C-C(=O)-$
Acetilo

H−C(=O)−
Formilo

$C_6H_5-C(=O)-$
Benzoilo

Si están presentes otros grupos funcionales y el oxígeno del doble enlace se considera como un sustituyente en la cadena principal, se utiliza el prefijo *oxo*-. Por ejemplo:

$CH_3CH_2CH_2C(=O)CH_2CH(=O)$ (numeración 6 5 4 3 2 1) **3-Oxohexanal**

Problema 19.1

Nombre los siguientes aldehídos y cetonas:

(a) $CH_3CH_2C(=O)CH(CH_3)CH_3$

(b) $C_6H_5CH_2CH_2CHO$

(c) $CH_3C(=O)CH_2CH_2CH_2C(=O)CH_2CH_3$

(d) Ciclohexano con CH_3 (H) y CHO (H) en carbonos adyacentes

(e) $CH_3CH{=}CHCH_2CH_2CH(=O)$

(f) Ciclohexanona con H_3C (H) y CH_3 (H)

Problema 19.2

Dibuje las estructuras que correspondan a los siguientes nombres:

(a) 3-Metilbutanal
(b) 4-Cloro-2-pentanona
(c) Fenilacetaldehído
(d) *cis*-3-*ter*-Butilciclohexanocarbaldehído
(e) 3-Metil-3-butenal
(f) 2-(1-Cloroetil)-5-metilheptanal

19.2 Preparación de aldehídos y cetonas

Preparación de aldehídos

Uno de los mejores métodos de síntesis de aldehídos es la oxidación de alcoholes primarios, como lo vimos en la **sección 17.7**. La reacción se efectúa con frecuencia utilizando el reactivo periodinano Dess-Martin en el disolvente diclorometano a temperatura ambiente.

Geraniol (CH_2OH) —[periodinano Dess-Martin (AcO, OAc, OAc, I, O); CH_2Cl_2]→ Geranial (84%) (C(H)=O)

Geraniol **Geranial (84%)**

Un segundo método de síntesis de aldehídos es el que mencionaremos en breve y que retomaremos en la **sección 21.6**. Los derivados de ciertos ácidos carboxílicos pueden reducirse *parcialmente* para producir aldehídos. Por ejemplo, la reducción parcial de un éster por el hidruro de diisobutilaluminio (DIBAH o DIBAL-H) es un método importante de síntesis de aldehídos a escala de laboratorio y también ocurren

en las rutas biológicas procesos relacionados mecanísticamente. Por lo general, la reacción se realiza a −78 °C (temperatura del hielo seco) en una disolución de tolueno.

$$CH_3(CH_2)_{10}\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_3 \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. DIBAH, tolueno, –78 °C}} CH_3(CH_2)_{10}\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$$

Dodecanoato de metilo **Dodecanal (88%)**

donde DIBAH = $CH_3CH(CH_3)CH_2—AlH—CH_2CH(CH_3)CH_3$

Problema 19.3

¿Cómo prepararía el pentanal a partir de las siguientes materias primas?

(a) $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2OH$
(b) $CH_3CH_2CH_2CH_2CH{=}CH_2$
(c) $CH_3CH_2CH_2CH_2CO_2CH_3$
(d) $CH_3CH_2CH_2CH{=}CH_2$

Preparación de cetonas

En general, los métodos para la síntesis de cetonas son similares a los que se utilizan para los aldehídos. Los alcoholes secundarios son oxidados por medio de diversos reactivos para dar cetonas **(sección 17.7)**. La elección del oxidante depende de factores como la escala de la reacción, el costo y la sensibilidad ácida o básica del alcohol. Ya sea el periodinano Dess-Martin o un reactivo Cr(VI) como CrO_3 es una opción común.

$$\text{4-}ter\text{-Butilciclohexanol} \xrightarrow[CH_2Cl_2]{CrO_3} \text{4-}ter\text{-Butilciclohexanona (90\%)}$$

4-*ter*-Butilciclohexanol **4-*ter*-Butilciclohexanona (90%)**

Otros métodos incluyen la ozonólisis de alquenos en la que uno de los átomos de carbono insaturados está disustituido **(sección 8.8)** y la acilación de Friedel-Crafts de un anillo aromático con un cloruro de ácido en presencia de $AlCl_3$ como catalizador **(sección 16.3)**.

$$\xrightarrow[\text{2. Zn/}H_3O^+]{\text{1. } O_3} \quad + \quad H_2C{=}O$$

70%

$$\text{Benceno} + CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl \xrightarrow[\text{Calor}]{AlCl_3} C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$$

Benceno **Cloruro de acetilo** **Acetofenona (95%)**

Además de estos métodos ya discutidos, las cetonas también pueden prepararse a partir de ciertos derivados de ácidos carboxílicos, de la misma manera como pueden hacerlo los aldehídos. Entre las reacciones más útiles de este tipo está la reacción entre un cloruro ácido y un reactivo diorgano cuprato de litio como vimos en la **sección 10.7**. En la **sección 21.4** discutiremos este tema con más detalle.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2C(=O)Cl \xrightarrow[\text{Éter}]{(CH_3)_2Cu^- \ Li^+} CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2C(=O)CH_3$$

Cloruro de hexanoílo **2-Heptanona (81%)**

Problema 19.4

¿Cómo realizaría las siguientes reacciones? Puede requerirse más de un paso.

(a) 3-Hexino ⟶ 3-Hexanona

(b) Benceno ⟶ *m*-Bromoacetofenona

(c) Bromobenceno ⟶ Acetofenona

(d) 1-Metilciclohexeno ⟶ 2-Metilciclohexanona

19.3 Oxidación de aldehídos y cetonas

Los aldehídos se oxidan con facilidad para formar ácidos carboxílicos, pero en general las cetonas son inertes a la oxidación. La diferencia es una consecuencia de la estructura: los aldehídos tienen un protón −CHO que puede sustraerse durante la oxidación, pero las cetonas no.

Hay hidrógeno aquí

$$RC(=O)H \xrightarrow{[O]} RC(=O)OH$$

Aldehído **Ácido carboxílico**

No hay hidrógeno aquí

$$\left[RC(=O)R' \xrightarrow{[O]} \textbf{Sin reacción} \right]$$

Cetona

Varios agentes oxidantes, incluyendo $KMnO_4$ y HNO_3 caliente, convierten a los aldehídos en ácidos carboxílicos, pero es una elección más común el CrO_3 en ácido acuoso. La oxidación ocurre rápidamente a temperatura ambiente y por lo general se lleva a cabo con buenos rendimientos.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH(=O) \xrightarrow[\text{Acetona, 0 °C}]{CrO_3,\ H_3O^+} CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2C(=O)OH$$

Hexanal **Ácido hexanoico (85%)**

Las oxidaciones de aldehídos ocurren a través de 1,1-dioles como intermediarios, o *hidratos*, los cuales se forman por una adición nucleofílica reversible de agua al grupo carbonilo. Aun cuando sólo se forma en un grado pequeño en el equilibrio, el hidrato reacciona como un alcohol primario o secundario típico y se oxida a un compuesto carbonílico **(sección 17.7)**.

$$RC(=O)H \underset{}{\overset{H_2O}{\rightleftharpoons}} \left[RC(OH)_2H \right] \xrightarrow[H_3O^+]{CrO_3} RC(=O)OH$$

Un aldehído **Un hidrato** **Un ácido carboxílico**

Las cetonas son inertes a la mayor parte de los agentes oxidantes pero experimentan una lenta reacción de ruptura del enlace C−C próximo al grupo carbonilo cuando se tratan con $KMnO_4$ alcalino caliente. La reacción no se usa con frecuencia y sólo se menciona aquí para completar la información.

1. $KMnO_4$, H_2O, NaOH
2. H_3O^+

Ciclohexanona → Ácido hexanodioico (79%)

19.4 Reacciones de adición nucleofílica de aldehídos y cetonas

Como vimos en *Introducción a los compuestos carbonílicos*, la reacción más general de los aldehídos y de las cetonas es la **reacción de adición nucleofílica**. Como se muestra en la **figura 19.1** un nucleófilo, :Nu⁻, se aproxima al grupo carbonilo desde un ángulo de alrededor de 105° opuesto al oxígeno del carbonilo y forma un enlace con el átomo de carbono electrofílico del C=O. Al mismo tiempo, ocurre un cambio de hibridación del carbono carbonílico de sp^2 a sp^3, un par de electrones del enlace C=O se mueve hacia el átomo de oxígeno electronegativo y se produce un ion alcóxido tetraédrico como intermediario. La protonación del alcóxido por adición de un ácido produce entonces un alcohol.

Figura 19.1 | **MECANISMO**

Una reacción de adición nucleofílica a un aldehído o a una cetona. El nucleófilo se aproxima al grupo carbonilo desde un ángulo de aproximadamente 75° con respecto al plano de los orbitales sp^2, el carbono carbonílico cambia de hibridación de sp^2 a sp^3 y se forma un ion alcóxido. La protonación del alcóxido por adición de un ácido produce entonces un alcohol.

Aldehído o cetona

1 Se adicionan un par de electrones del nucleófilo al carbono electrofílico del grupo carbonilo, empujando un par de electrones del enlace C=O hacia el oxígeno, dando un ion alcóxido como intermediario. El carbono carbonílico cambia de hibridación de sp^2 a sp^3.

Ion alcóxido

2 La protonación del ion alcóxido intermediario da un alcohol neutro como producto de adición.

H_3O^+

Alcohol

El nucleófilo puede estar cargado negativamente (**:**Nu⁻) o ser neutro (**:**Nu); sin embargo, si es neutro por lo general suele llevar un átomo de hidrógeno que puede eliminarse posteriormente, **:**Nu-H. Por ejemplo:

Algunos nucleófilos cargados negativamente

- $HÖ:^-$ (ion hidróxido)
- $H:^-$ (ion hidruro)
- $R_3C:^-$ (un carbanión)
- $RÖ:^-$ (un ion alcóxido)
- $N{\equiv}C:^-$ (ion cianuro)

Algunos nucleófilos neutros

- HÖH (agua)
- RÖH (un alcohol)
- $H_3N:$ (amoniaco)
- $R\ddot{N}H_2$ (una amina)

Como se muestra en la **figura 19.2**, las adiciones nucleofílicas a aldehídos y cetonas tienen dos tipos de reacción generales. En un tipo, el intermediario tetraédrico es protonado por el agua o por un ácido para dar un alcohol como producto final; en el segundo tipo, el átomo de oxígeno del grupo carbonilo se protona y se elimina como HO^- o H_2O para dar un producto con un enlace doble C=Nu.

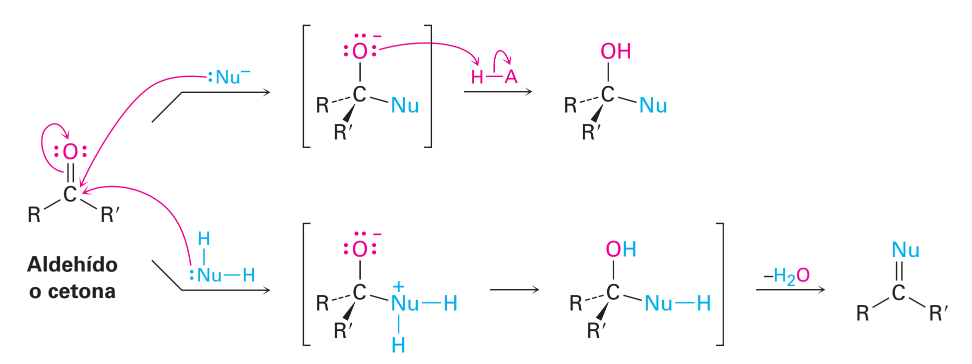


Figura 19.2 Dos tipos de reacción generales que siguen la adición de un nucleófilo a un aldehído o a una cetona. La ruta superior conduce a un alcohol como producto; la ruta inferior conduce a un producto con un enlace doble C=Nu.

Por lo general, los aldehídos son más reactivos que las cetonas en las reacciones de adición nucleofílicas por razones estéricas y electrónicas. Estéricamente, la presencia de sólo un sustituyente grande unido al carbono del C=O en un aldehído frente a dos sustituyentes grandes en una cetona, significa que un nucleófilo es capaz de aproximarse a un aldehído con más facilidad. Por lo tanto, el estado de transición que conduce al intermediario tetraédrico está menos impedido y es de menor energía para un aldehído que para una cetona **(figura 19.3)**.

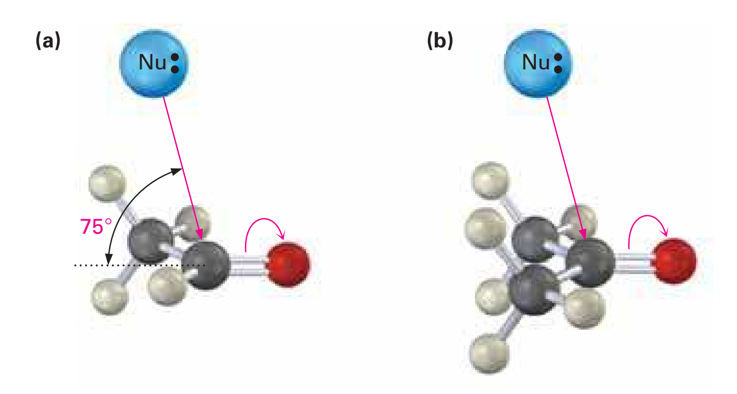


Figura 19.3 **(a)** La adición nucleofílica a un aldehído está estéricamente menos impedida debido que sólo está unido un sustituyente relativamente grande al carbono del grupo carbonilo. **(b)** Sin embargo, una cetona tiene dos sustituyentes grandes y está más impedida. El acercamiento del nucleófilo es a lo largo del enlace C=O en un ángulo de unos 75° con el plano de los orbitales sp^2 del carbono.

Electrónicamente, los aldehídos son más reactivos que las cetonas debido a la mayor polarización de los grupos carbonilo de los aldehídos. Para ver esta diferencia de polaridad, recuerde el orden de estabilidad de los carbocationes **(sección 7.9)**. Un carbocatión primario es mayor en energía y, por lo tanto, más reactivo que un carbocatión secundario debido a que sólo tiene un grupo alquilo que estabiliza inductivamente la carga positiva y no dos. De la misma manera, un aldehído sólo tiene un grupo alquilo que estabiliza inductivamente la carga positiva parcial en el carbono carbonílico en vez de dos, es un poco más electrofílico y, por lo tanto, es más reactivo que una cetona.

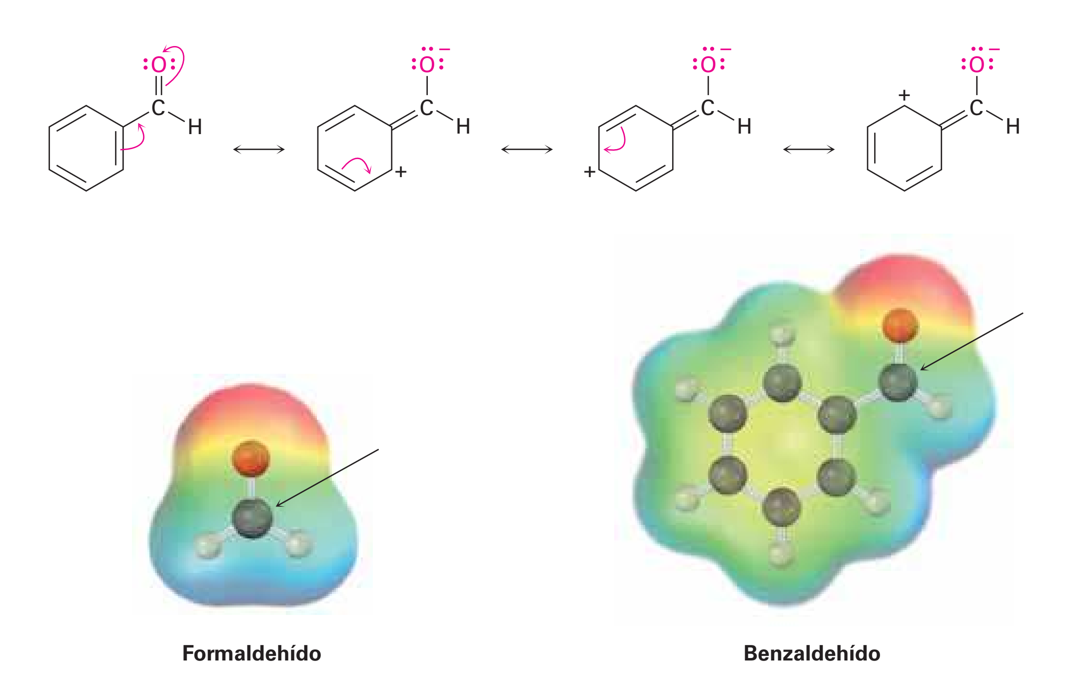
Carbocatión 1°
(menos estable, más reactivo)

Carbocatión 2°
(más estable, menos reactivo)

Aldehído
(menos estabilización de $\delta+$, más reactivo)

Cetona
(más estabilización de $\delta+$, menos reactivo)

Una comparación más: los aldehídos aromáticos, como el benzaldehído, son menos reactivos en las reacciones de adición nucleofílica que los aldehídos alifáticos debido a que el efecto de resonancia donador de electrones del anillo aromático hace menos electrofílico al grupo carbonilo. Por ejemplo, la comparación de los mapas de potencial electrostático del formaldehído y del benzaldehído muestran que el átomo de carbono del grupo carbonilo es menos positivo (menos azul) en el aldehído aromático.



Formaldehído

Benzaldehído

Problema 19.5

Cuando se trata un aldehído o una cetona con el ion cianuro ($^{-}$**:**C≡N), seguido por la protonación del ion alcóxido tetraédrico intermediario, se obtiene una *cianohidrina*. Muestre la estructura de la cianohidrina obtenida a partir de la ciclohexanona.

Problema 19.6

El *p*-nitrobenzaldehído es más reactivo hacia las adiciones nucleofílicas que el *p*-metoxibenzaldehído. Explique.

19.5 Adición nucleofílica de H_2O: hidratación

Los aldehídos y las cetonas reaccionan con agua para producir 1,1-dioles o dioles *geminales (gem)*. La reacción de hidratación es reversible y un diol gem puede eliminar agua para regenerar un aldehído o una cetona.

$$H_3C-C(=O)-CH_3 + H_2O \rightleftharpoons (H_3C)_2C(OH)_2$$

Acetona (99.9%) **Hidrato de acetona (0.1%)**

La posición del equilibrio entre un diol gem y un aldehído o una cetona depende de la estructura del compuesto carbonílico. Por lo regular el equilibrio favorece al compuesto carbonílico por razones estéricas, pero el diol gem es favorecido en unos cuantos aldehídos sencillos. Por ejemplo, una disolución acuosa de formaldehído consiste en 99.9% de diol gem y 0.1% del aldehído, mientras que una disolución acuosa de acetona consiste sólo de alrededor de 0.1% de diol gem y 99.9% de la cetona.

$$H-C(=O)-H + H_2O \rightleftharpoons H_2C(OH)_2$$

Formaldehído (0.1%) **Hidrato de formaldehído (99.9%)**

La adición nucleofílica de agua a un aldehído o a una cetona es lenta en condiciones neutras pero es catalizada tanto por una base como por un ácido. En condiciones básicas **(figura 19.4a)**, el nucleófilo está cargado negativamente (OH^-) y utiliza un par de sus electrones para formar un enlace con el átomo de carbono electrofílico del grupo C=O. Al mismo tiempo, el átomo de carbono del C=O se rehibridiza de sp^2 a sp^3 y dos electrones del enlace π del C=O son empujados sobre el átomo de oxígeno, produciendo un ion alcóxido. La protonación del ion alcóxido por agua entonces da un producto de adición neutral más OH^- regenerado.

En condiciones ácidas **(figura 19.4b)** el átomo de oxígeno del grupo carbonilo primero es protonado por H_3O^+, para hacer más fuertemente electrofílico al grupo carbonilo. Un nucleófilo neutro, H_2O, utiliza entonces un par de electrones para unirse al átomo de carbono del grupo C=O y dos electrones del enlace π del C=O se mueven sobre el átomo de oxígeno. La carga positiva de oxígeno es neutralizada, mientras el nucleófilo gana una carga positiva. Por último, la desprotonación por agua da el producto de adición neutro y se regenera el catalizador H_3O^+.

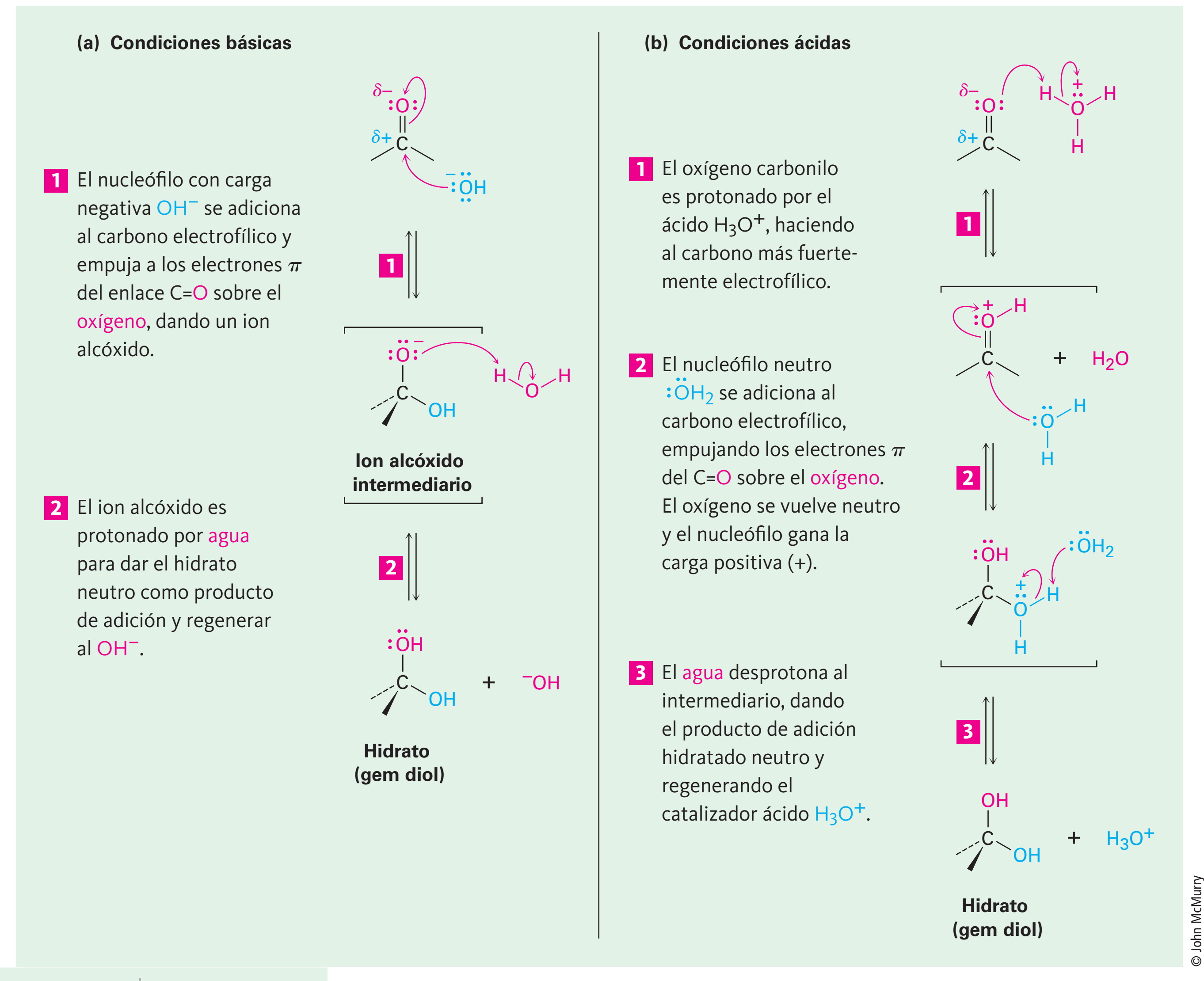


Figura 19.4 | **MECANISMO**

El mecanismo de una reacción de adición nucleofílica de aldehídos y cetonas en condiciones básicas y ácidas. **(a)** En condiciones básicas, un nucleófilo con carga negativa se adiciona al grupo carbonilo para dar un ion alcóxido intermediario, que posteriormente se protona. **(b)** En condiciones ácidas, la protonación del grupo carbonilo ocurre primero, seguida por la adición de un nucleófilo neutro y la subsecuente desprotonación.

Observe la diferencia clave entre las reacciones catalizadas por base y las catalizadas por ácido. La reacción catalizada por base ocurre rápidamente debido a que el agua se convierte en un ion hidróxido, un *nucleófilo* mucho mejor. La reacción catalizada por ácido ocurre rápidamente debido a que el compuesto carbonílico se convierte al protonarse en un *electrófilo* mucho mejor.

La reacción de hidratación recién descrita es típica de lo que sucede cuando se trata un aldehído o una cetona con un nucleófilo del tipo H-Y, donde el átomo Y es electronegativo y puede estabilizar la carga negativa (por ejemplo oxígeno, halógeno o azufre). En tales reacciones, la adición nucleofílica es reversible, por lo general con el

equilibrio favoreciendo al reactivo carbonílico en vez del producto de adición tetraédrico. En otras palabras, cuando se trata un aldehído o una cetona con CH_3OH, H_2O, HCl, HBr o H_2SO_4 por lo general no se obtiene un alcohol estable como producto de adición.

$$R-C(=O)-R' + H-Y \rightleftharpoons R(R')C(OH)-Y$$

Favorecido cuando
$Y = -OCH_3, -OH, -Br, -Cl, HSO_4^-$

Problema 19.7
Cuando se disuelve en agua, el tricloroacetaldehído existe principalmente como su hidrato, llamado hidrato de cloral. Muestre la estructura del hidrato de cloral.

Problema 19.8
El oxígeno en el agua es principalmente ^{16}O (99.8%), pero también está disponible el agua enriquecida con el isótopo pesado ^{18}O. Cuando se disuelve un aldehído o una cetona en agua enriquecida con ^{18}O, se incorpora en el grupo carbonilo la marca isotópica. Explique.

$$R_2C{=}O + H_2O \rightleftharpoons R_2C{=}O + H_2O \qquad \text{donde } O = {}^{18}O$$

19.6 Adición nucleofílica de HCN: formación de cianohidrinas

Los aldehídos y las cetonas no impedidas experimentan una reacción de adición nucleofílica con HCN para producir **cianohidrinas**, **RCH(OH)C≡N**. Los estudios realizados por Arthur Lapworth a principios de la década de 1900, muestran que la formación de las cianohidrinas es reversible y es catalizada por bases. La reacción ocurre lentamente cuando se utiliza HCN puro, pero rápidamente cuando se adiciona una pequeña cantidad de base para generar el ion cianuro nucleofílico, CN^-. La adición del CN^- ocurre por medio de una adición nucleofílica típica, produciendo un intermediario tetraédrico que es protonado por el HCN para dar una cianohidrina como producto más el CN^- regenerado.

$$C_6H_5CHO \xrightleftharpoons{:\bar{C}{\equiv}N} [C_6H_5CH(O^-)CN] \xrightleftharpoons{HCN} C_6H_5CH(OH)CN + :\bar{C}{\equiv}N$$

Benzaldehído — **Intermediario tetraédrico** — **Mandelonitrilo (88%)**

La formación de la cianohidrina es algo inusual debido a que es uno de los pocos ejemplos de la adición de un ácido prótico (H−Y) a un grupo carbonilo. Como se observó en la sección previa, los ácido próticos como H_2O, HBr, HCl y H_2SO_4 por lo general no generan productos carbonílicos de adición debido a que las constantes de equilibrio son desfavorables. Sin embargo, con el HCN el equilibrio favorece el aducto cianohidrina.

La formación de la cianohidrina es útil debido a la química posterior que se puede realizar en el producto. Por ejemplo, un nitrilo (R−C≡N) se puede reducir con $LiAlH_4$

para producir una amina primaria (RCH_2NH_2) e hidrolizarse con ácido acuoso caliente para producir un ácido carboxílico. Por lo tanto, la formación de la cianohidrina provee un método para transformar un aldehído o una cetona en un grupo funcional diferente.

HCN

1. $LiAlH_4$, THF
2. H_2O

H_3O^+, calor

Benzaldehído

Mandelonitrilo

2-Amino-1-feniletanol

Ácido mandélico (90%)

Problema 19.9

La ciclohexanona forma una cianohidrina con un buen rendimiento, pero la 2,2,6-trimetilciclohexanona no. Explique.

19.7 Adición nucleofílica de reactivos de Grignard y de hidruros: formación de alcoholes

Adición de hidruros reactivos: reducción

En la **sección 17.4** vimos que el método más común para producir alcoholes en el laboratorio o en organismos vivos, es por la reducción de compuestos carbonílicos. Los aldehídos se reducen con borohidruro de sodio ($NaBH_4$) para dar alcoholes primarios. Las cetonas se reducen de manera similar para dar alcoholes secundarios.

$NaBH_4$
Etanol

Aldehído

Alcohol 1°

Cetona

Alcohol 2°

La reducción de carbonilos se produce por un mecanismo típico de adición nucleofílica en condiciones básicas, como se mostró anteriormente en la figura 19.4a. Aunque los detalles de la reducción del grupo carbonilo son complejos, el $LiAlH_4$ y el $NaBH_4$ actúan como si fueran donantes de iones hidruro nucleófilos, **:**H^-, y el ion alcóxido intermedio formado inicialmente es protonado por adición de ácido acuoso. La reacción es irreversible debido a que el proceso inverso exige la expulsión de un grupo saliente muy malo.

"$:H^-$"
a partir de $NaBH_4$

H_3O^+

+ H_2O

Adición de reactivos de Grignard, RMgX

Así como los aldehídos y cetonas se someten a la adición nucleofílica con ion hidruro para dar alcoholes, experimentan una adición similar con reactivos de Grignard nucleófilos, R:$^{-}$ $^{+}$MgX. Los aldehídos dan alcoholes secundarios al reaccionar con reactivos de Grignard en una disolución de éter y las cetonas dan alcoholes terciarios.

Aldehído (RCHO) —[1. R″MgX; 2. H_3O^+]→ **Alcohol 2°** (RR″CH–OH)

Cetona (RCOR′) —[1. R″MgX; 2. H_3O^+]→ **Alcohol 3°** (RR′R″C–OH)

Como se muestra en la **figura 19.5**, una reacción de Grignard comienza con la formación de un complejo por una reacción ácido-base del Mg^{2+} con el átomo de oxígeno del grupo carbonilo del aldehído o de la cetona, lo que hace al grupo carbonilo un mejor electrófilo. La adición nucleofílica del R:$^{-}$ produce un alcóxido de magnesio tetraédrico como intermediario y la protonación por la adición de agua o de ácido acuoso diluido en una etapa separada forma el alcohol neutro. Como reducciones, las adiciones de Grignard son irreversibles efectivamente, debido a que un carbanión es un mal grupo saliente, por lo que no puede ser expulsado en un paso reversible.

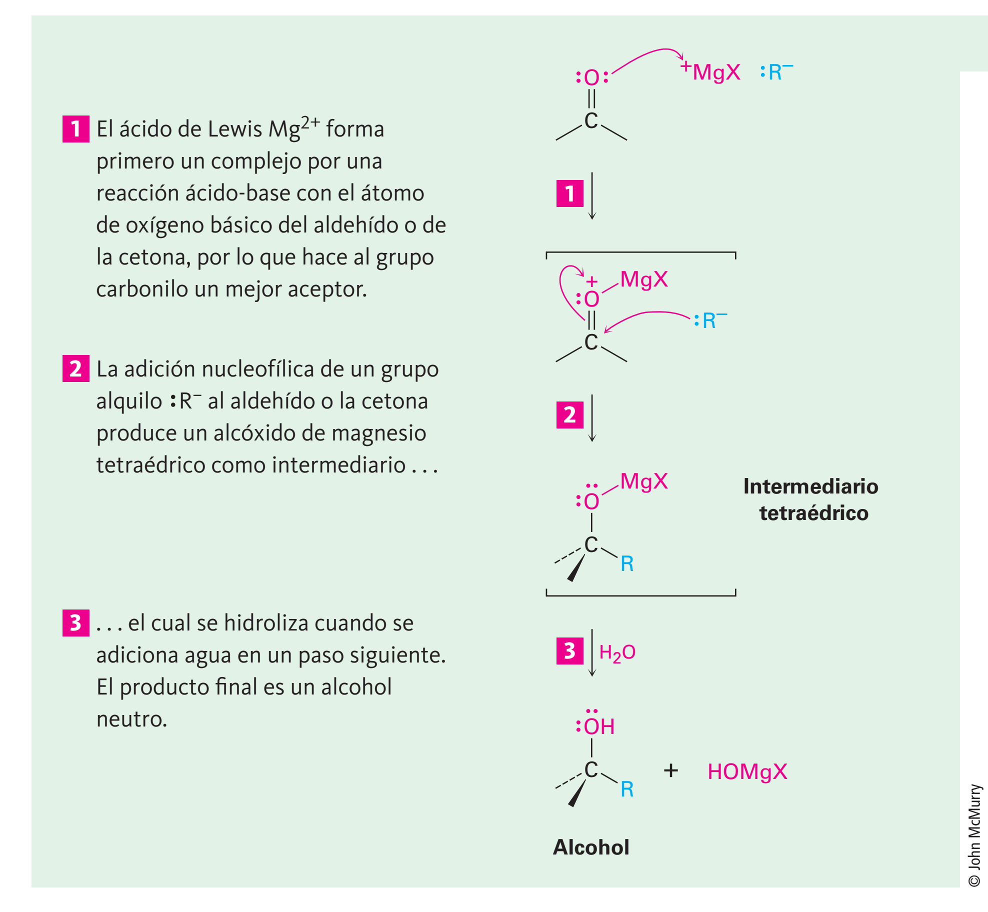


Figura 19.5 | MECANISMO

Mecanismo de la reacción de Grignard. La complejación del oxígeno del carbonilo con el ácido de Lewis Mg^{2+} y la posterior adición nucleofílica de un carbanión a un aldehído o una cetona seguida por la protonación del alcóxido intermediario produce un alcohol.

19.8 Adición nucleofílica de aminas: formación de iminas y enaminas

Las aminas primarias, RNH_2, se adicionan a los aldehídos y a las cetonas para producir **iminas**, **$R_2C{=}NR$**. Las aminas secundarias, R_2NH, se adicionan de manera similar para producir **enaminas**, **$R_2N{-}CR{=}CR_2$** (*en* + *amina* = amina insaturada).

H_2O + Imina ⇌ (RNH_2) Cetona o aldehído ⇌ (R_2NH) Enamina + H_2O

Las iminas son particularmente comunes como intermediarias en muchas rutas biológicas, donde con frecuencia se llaman **bases de Schiff**. Por ejemplo, el aminoácido alanina se metaboliza en el organismo por la reacción con el aldehído fosfato de piridoxal (PLP), un derivado de la vitamina B_6, para producir una base de Schiff que se degrada posteriormente.

Fosfato de piridoxal + Alanina ⇌ Una imina (base de Schiff) + H_2O

La formación de iminas y enaminas parece diferente debido a que una conduce a un producto con un enlace C=N y la otra conduce a un producto con un enlace C=C. Aunque en realidad las reacciones son muy similares, ambas son ejemplos típicos de reacciones de adición nucleofílica en las que el agua se elimina del intermediario tetraédrico formado inicialmente y se forma un nuevo doble enlace C=Nu.

Las iminas se forman en un proceso reversible catalizado por ácidos **(figura 19.6)** que comienza con la adición nucleofílica de la amina primaria al grupo carbonilo, seguida por la transferencia de un protón del nitrógeno al oxígeno para producir un alcohol amino neutro o *carbinolamina*. La protonación del oxígeno de la carbinolamina por un catalizador ácido convierte al −OH en un mejor grupo saliente ($-OH_2^+$), y la pérdida del agua similar a una reacción E1 produce un ion imino. La pérdida de un protón del nitrógeno da el producto final y regenera el catalizador ácido.

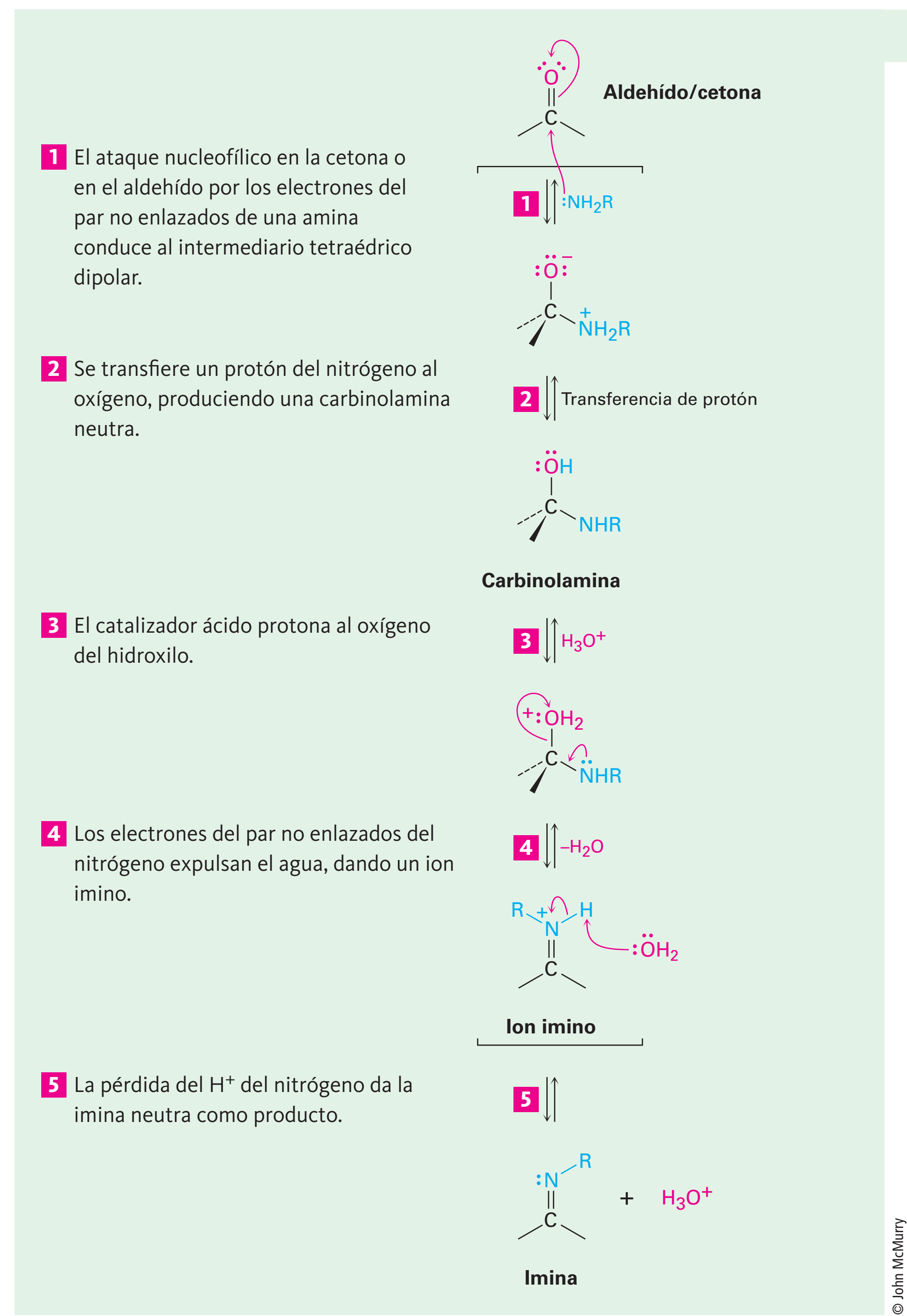


Figure 19.6 | MECANISMO

Mecanismo de la formación de iminas por la reacción de un aldehído o una cetona con una amina primaria. El paso clave es la adición nucleofílica para producir una carbinolamina como intermediario, la cual pierde agua para dar la imina.

La formación de iminas a partir de reactivos como la hidroxilamina y la 2,4-dinitrofenilhidracina en algunas ocasiones es útil debido a que los productos de estas reacciones —*oximas* y *2,4-dinitrofenilhidrazonas (2,4-DNP)*, respectivamente— con frecuencia son cristalinas y fáciles de manejar. Tales derivados cristalinos se preparan

ocasionalmente como un medio de purificación y caracterización de cetonas o aldehídos líquidos.

Oxima

Ciclohexanona + NH_2OH ⟶ Ciclohexanona oxima + H_2O

Ciclohexanona **Hidroxilamina** **Ciclohexanona oxima (pf 90 °C)**

Figura 19.7 | MECANISMO

El mecanismo de la formación de enaminas por la reacción de un aldehído o de una cetona con una amina secundaria, R_2NH. El ion imino intermediario formado en el paso 3 no tiene un hidrógeno unido al N, por lo que debe perder el H^+ del átomo de carbono que se encuentra a dos posiciones.

1 La adición nucleofílica de una amina secundaria a la cetona o al aldehído, seguida por la transferencia de un protón del nitrógeno al oxígeno, produce una carbinolamina como intermediario por la ruta normal.

2 La protonación del hidroxilo por el catalizador ácido lo convierte en un mejor grupo saliente.

3 La eliminación del agua por el par de electrones no enlazado del nitrógeno produce un ion imino como intermediario.

4 La pérdida de un protón del átomo de carbono alfa genera como producto la enamina y regenera el catalizador ácido.

1 R_2NH

2 H_3O^+

3 $-H_2O$

4

+ H_3O^+

Enamina

2,4-Dinitrofenil-hidrazona

$$(CH_3)_2C{=}O + H_2N{-}NH{-}C_6H_3(NO_2)_2 \longrightarrow (CH_3)_2C{=}N{-}NH{-}C_6H_3(NO_2)_2 + H_2O$$

Acetona | **2,4-Dinitrofenil-hidrazina** | **Acetona 2,4-dinitrofenil-hidrazona (pf 126 °C)**

La reacción de un aldehído o de una cetona con una amina secundaria, R_2NH, en vez de con una amina primaria, produce una enamina. Como se muestra en la **figura 19.7,** el proceso es idéntico a la formación de iminas hasta el paso del ion imino, pero en este punto no hay un protón en el nitrógeno que pueda perderse para formar una imina neutra como producto. En cambio, un protón se pierde del carbono *vecino* (el carbono α), lo que produce una enamina.

La formación de iminas y enaminas es lenta a pH alto y a pH bajo, pero alcanza una velocidad máxima a un pH débilmente ácido de alrededor de 4 a 5. Por ejemplo, el perfil de pH contra rapidez mostrado en la **figura 19.8** para la reacción entre la acetona y la hidroxilamina, NH_2OH, indica que la velocidad de reacción máxima se obtiene a un pH de 4.5.

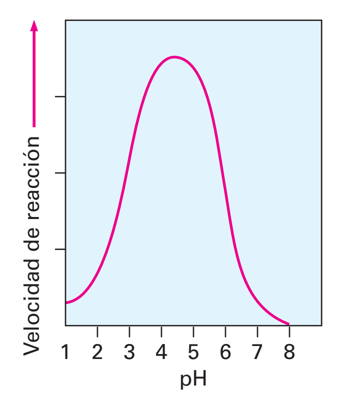


Figura 19.8 La dependencia del pH respecto de la velocidad de reacción entre la acetona y la hidroxilamina: $(CH_3)_2C{=}O + NH_2OH \rightarrow (CH_3)_2C{=}NOH + H_2O$.

Podemos explicar la dependencia del pH que se observa en la formación de iminas analizando los pasos individuales en el mecanismo. Como indica la figura 19.7, se requiere un catalizador ácido en el paso 3 para protonar a la carbinolamina intermediaria, lo que convierte al $-OH$ en un mejor grupo saliente. Por lo tanto, la reacción será lenta si no hay ácido suficiente (esto es, a pH elevado). Por otro lado, si hay mucho ácido (pH bajo), se protona por completo el nucleófilo básico, la amina, por lo que no puede ocurrir el paso de adición nucleofílica inicial.

Evidentemente, un pH de 4.5 representa un punto medio entre la necesidad de un *poco* de ácido para catalizar el paso de deshidratación, que es el limitante de la velocidad, y *no demasiado* ácido, a fin de evitar la protonación total de la amina. Cada reacción de adición nucleofílica individual tiene sus propios requerimientos y deben optimizarse las condiciones de reacción para obtener la velocidad de reacción máxima.

Ejemplo resuelto 19.1 Predicción del producto de la reacción entre una cetona y una amina

Muestre los productos que obtendría de la reacción catalizada por ácido de la 3-pentanona con metilamina, CH_3NH_2, y con dimetilamina, $(CH_3)_2NH$.

Estrategia

Un aldehído o una cetona reacciona con una amina primaria, RNH_2, para producir una imina, en la que el átomo de oxígeno del grupo carbonilo ha sido reemplazado por el grupo =N−R de la amina. La reacción del mismo aldehído o de la misma acetona con una amina secundaria, R_2NH, produce una enamina, en la que el átomo de oxígeno ha sido reemplazado por el grupo $-NR_2$ de la amina y el doble enlace se desplaza a una posición entre el carbono que formaba parte, del grupo carbonilo y el carbono vecino.

Solución

$CH_3CH_2C(=O)CH_2CH_3$ (**3-Pentanona**) $\xrightarrow{CH_3NH_2}$ $CH_3CH_2C(=NCH_3)CH_2CH_3$ (**Imina**) + H_2O

$CH_3CH_2C(=O)CH_2CH_3$ (**3-Pentanona**) $\xrightarrow{CH_3NHCH_3}$ $CH_3CH_2C[N(CH_3)_2]=CHCH_3$ (**Enamina**) + H_2O

Problema 19.10

Muestre los productos que obtendría de la reacción catalizada por ácido de la ciclohexanona con etilamina, $CH_3CH_2NH_2$, y con dietilamina, $(CH_3CH_2)_2NH$.

Problema 19.11

La formación de iminas es reversible. Muestre todos los pasos involucrados en la reacción catalizada por ácido de una imina con agua (hidrólisis) para producir un aldehído o una cetona más una amina primaria.

Problema 19.12

Dibuje la siguiente molécula como una estructura de esqueleto y muestre cómo puede prepararse a partir de una cetona y una amina.

19.9 Adición nucleofílica de hidracina: la reacción de Wolff-Kishner

Una variante útil de la reacción de formación de iminas recién explicada involucra el tratamiento de un aldehído o de una cetona con hidracina, H_2NNH_2, en la presencia de KOH. Llamado la **reacción de Wolff-Kishner**, el proceso es un método general y útil para convertir un aldehído o una cetona en un alcano, $R_2C{=}O \rightarrow R_2CH_2$.

Propiofenona $\xrightarrow[\text{KOH}]{H_2NNH_2}$ Propilbenceno (82%) + N_2 + H_2O

Ciclopropanocarbaldehído $\xrightarrow[\text{KOH}]{H_2NNH_2}$ Metilciclopropano (72%) + N_2 + H_2O

Como se muestra en la **figura 19.9** la reacción de Wolff-Kishner involucra la formación de una *hidrazona* intermediaria, $R_2C{=}NNH_2$, seguida por una migración del doble enlace catalizada por base, la pérdida de N_2 gaseoso para dar un carbanión, y la protonación para dar el alcano como producto. La migración del doble enlace ocurre cuando una base elimina uno de los protones NH débilmente ácidos en el paso 2 para generar un anión hidrazona, el cual tiene una estructura de resonancia alílica que coloca al doble enlace entre los nitrógenos y la carga negativa en el carbono. Ocurre la reprotonación en el carbono para generar el rearreglo del doble enlace en el producto. El siguiente paso —la pérdida del nitrógeno y la formación de un anión alquilo— es favorecido por la gran estabilidad termodinámica de la molécula de N_2.

Nótese que en la reducción de Wolff-Kishner ocurre la misma transformación general que en la hidrogenación catalítica de un acilbenceno para producir un alquilbenceno **(sección 16.10)**. Sin embargo, la reducción de Wolff-Kishner es más general y más útil que la hidrogenación catalítica debido a que funciona bien tanto con alquilo como con arilcetonas.

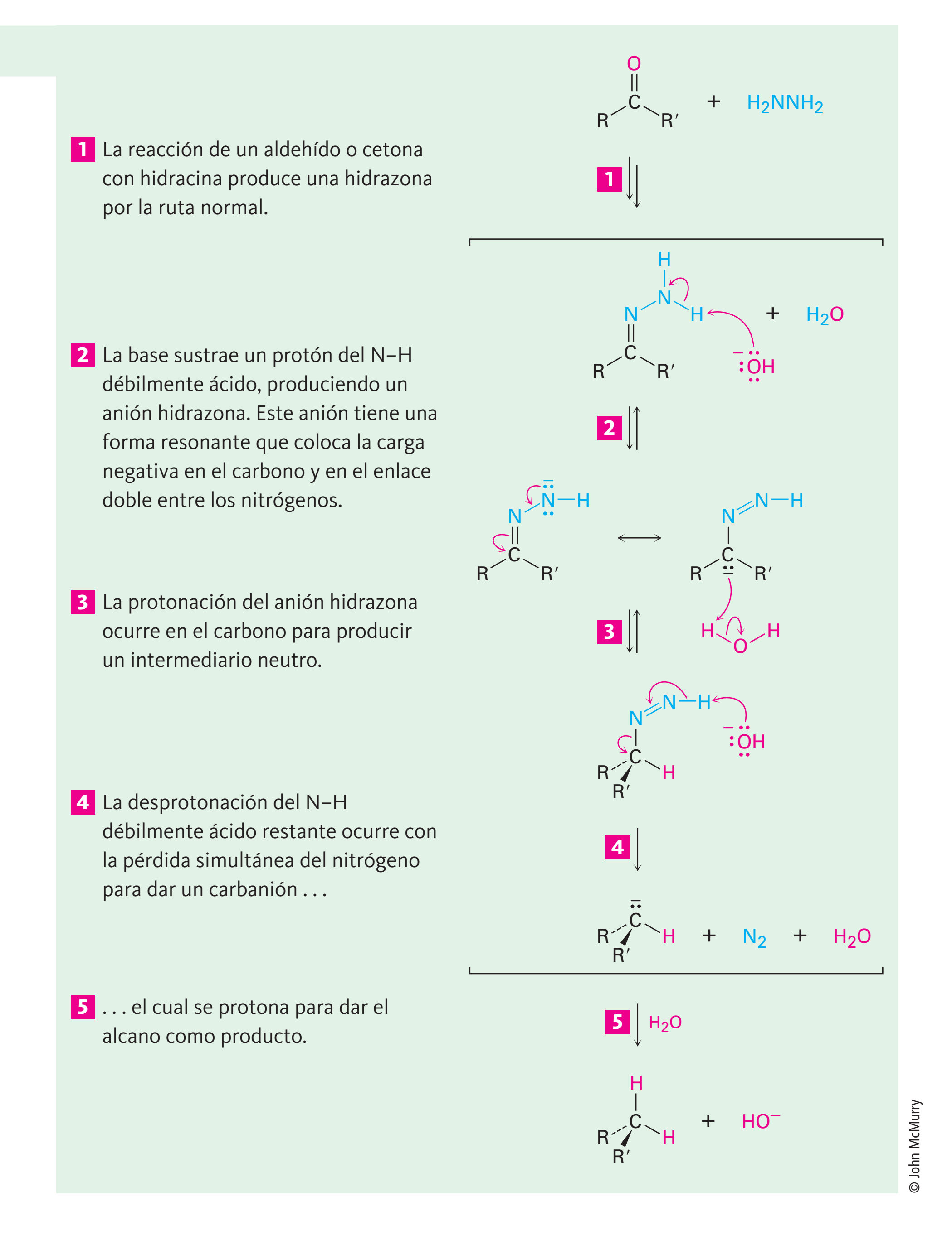
Problema 19.13

Muestre cómo puede preparar los siguientes compuestos a partir de la 4-metil-3-penten-2-ona, $(CH_3)_2C{=}CHCOCH_3$.

(a) $CH_3CH(CH_3)CH_2C(=O)CH_3$ **(b)** $CH_3C(CH_3){=}CHCH_2CH_3$ **(c)** $CH_3CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$

Figura 19.9 | **MECANISMO**

El mecanismo de la reducción de Wolff-Kishner de un aldehído o de una cetona para producir un alcano.



19.10 Adición nucleofílica de alcoholes: formación de acetales

Los aldehídos y las cetonas reaccionan reversiblemente con 2 equivalentes de un alcohol en la presencia de un catalizador ácido para producir **acetales**, $\mathbf{R_2C(OR')_2}$, algunas veces llamados *cetales* si se derivan de una cetona. Por ejemplo, la

ciclohexanona reacciona con metanol en la presencia del HCl para dar el dimetil acetal correspondiente.

$$\text{Ciclohexanona} \xrightarrow[\text{HCl catalizador}]{2\ CH_3OH} \text{Dimetilcetal de la ciclohexanona} + H_2O$$

Ciclohexanona

Dimetilcetal de la ciclohexanona

La formación de acetales es similar a la reacción de hidratación explicada en la **sección 19.5**. Al igual que el agua, los alcoholes son nucleófilos débiles que sólo se adicionan a los aldehídos y las cetonas en condiciones neutras. Sin embargo, en condiciones ácidas la reactividad del grupo carbonilo se incrementa por la protonación, por lo que la adición de un alcohol ocurre rápidamente.

Un grupo carbonilo neutro es moderadamente electrofílico debido a la polaridad del enlace C–O.

Un grupo carbonilo protonado es fuertemente electrofílico debido a la carga positiva en el carbono.

Como se muestra en la **figura 19.10**, la adición nucleofílica de un alcohol al grupo carbonilo produce inicialmente un hidroxiéter llamado **hemiacetal**, análogo al diol gem formado por la adición de agua. Los hemiacetales se forman reversiblemente, por lo general, con el equilibrio favoreciendo al compuesto carbonílico. Sin embargo, en presencia de ácido ocurre una reacción posterior. La protonación del grupo $-OH$, seguida por una pérdida de agua parecida a la de una reacción E1, conduce a un ion oxonio, $R_2C{=}OR^+$, el cual experimenta una segunda adición nucleofílica de alcohol para producir el acetal.

Debido a que todos los pasos en la formación del acetal son reversibles, la reacción se puede dirigir en forma directa (del compuesto carbonílico al acetal) o de manera inversa (del acetal al compuesto carbonílico), dependiendo de las condiciones. La reacción directa es favorecida por las condiciones que eliminan agua del medio y, por lo tanto, desplazan el equilibrio hacia la derecha. En la práctica, con frecuencia esto se hace destilando el agua a medida que se forma. La reacción inversa es favorecida cuando se trata el acetal con un gran exceso de ácido acuoso para desplazar el equilibrio hacia la izquierda.

Los acetales son útiles porque pueden funcionar como grupos protectores para los aldehídos y cetonas de la misma manera que los éteres trimetilsilílicos actúan como grupos protectores para los alcoholes **(sección 17.8)**. Como vimos previamente, a veces sucede que un grupo funcional interfiere con la reacción química deseada en algún otro sitio de una molécula compleja. Por ejemplo, si sólo queremos reducir el grupo éster del 4-oxopentanoato de etilo, la cetona interferiría. Cuando se trata el cetoéster con $LiAlH_4$, se reducen los grupos ceto y éster para dar un diol como producto.

$$CH_3C(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_2CH_3 \xrightarrow{?} CH_3C(=O)CH_2CH_2CH_2OH$$

4-Oxopentanoato de etilo **5-Hidroxi-2-pentanona**

Figura 19.10 | **MECANISMO**

El mecanismo de la formación de un acetal catalizada por ácido al reaccionar un aldehído o una cetona con un alcohol.

1 La protonación del oxígeno del grupo carbonilo polariza fuertemente al grupo carbonilo y . . .

2 . . . lo activa para el ataque nucleofílico por los electrones del par no enlazado del oxígeno del alcohol.

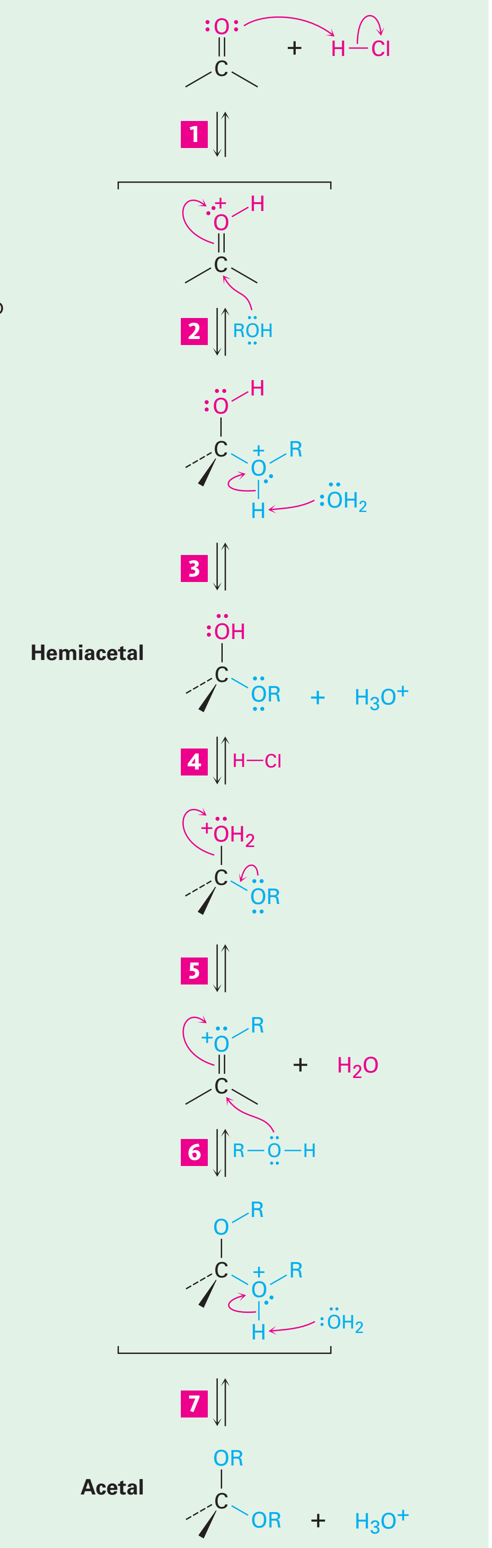
3 La pérdida de un protón produce un hemiacetal neutro tetraédrico como intermediario.

4 La protonación del hidroxilo del hemiacetal lo convierte en un buen grupo saliente.

5 La deshidratación produce un ión oxonio como intermediario.

6 La adición de un segundo equivalente del alcohol da un acetal protonado.

7 La pérdida de un protón genera al acetal neutro como producto.



Sin embargo, el problema puede evitarse protegiendo al grupo ceto como un acetal. Al igual que otros éteres, los acetales no reaccionan con bases, agentes reductores hidruro, reactivos de Grignard y condiciones de reducción catalíticas, pero se rompen por ácidos. Por lo tanto, podemos lograr la reducción selectiva del grupo éster en el 4-oxopropanoato de etilo convirtiendo primero al grupo ceto en un acetal, reduciendo luego al éster con $LiAlH_4$ y eliminando el acetal cuando se trata con ácido acuoso. (En la práctica, es conveniente utilizar 1 equivalente de un diol como el etilenglicol en vez de alcohol para formar un acetal *cíclico*. El mecanismo de la formación de acetales cíclicos que utiliza equivalente de etilenglicol es exactamente el mismo que utiliza 2 equivalentes de metanol u otro monoalcohol.)

Los grupo acetal y hemiacetal son particularmente comunes en la química de los carbohidratos. Por ejemplo, la glucosa es un polihidroxialdehído que experimenta una reacción de adición nucleofílica *interna* y existe principalmente como un hemiacetal cíclico.

Glucosa: cadena abierta

Glucosa: hemiacetal cíclico

Ejemplo resuelto 19.2

Predicción del producto de la reacción entre una cetona y un alcohol

Muestre la estructura del cetal que obtendría por la reacción catalizada por ácido de la 2-pentanona con 1,3-propanodiol.

Estrategia

La reacción catalizada por ácido de un aldehído o de una cetona con 2 equivalentes de un monoalcohol o con 1 equivalente de un diol produce un acetal, en el que el átomo de oxígeno del grupo carbonilo es reemplazado por dos grupos —OR del alcohol.

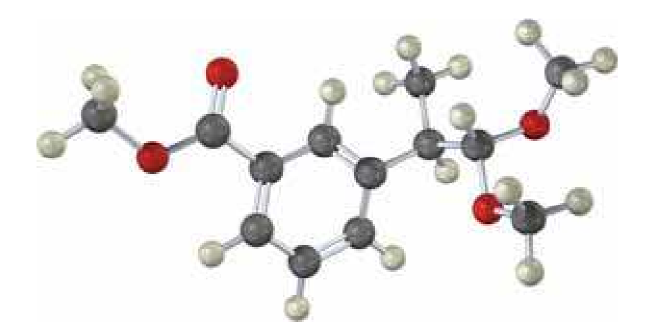
Solución

$$CH_3CH_2CH_2-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_3 \xrightarrow[H^+ \text{ catalizador}]{HOCH_2CH_2CH_2OH} CH_3CH_2CH_2-C(-OCH_2CH_2CH_2O-)-CH_3 + H_2O$$

2-Pentanona

Problema 19.14
Muestre todos los pasos en la formación catalizada por ácido de un acetal cíclico a partir del etilenglicol y un aldehído o una cetona.

Problema 19.15
Identifique el compuesto carbonílico y el alcohol que fueron utilizados para preparar el siguiente acetal:



19.11 Adición nucleofílica de iluros de fósforo: la reacción de Wittig

Los aldehídos y las cetonas se convierten en alquenos por medio de una adición nucleofílica llamada **reacción de Wittig**. La reacción no tiene una contraparte biológica directa, pero es importante debido a su amplio uso en el laboratorio y en la fabricación de fármacos y debido a su similitud mecanística con las reacciones de la coenzima difosfato de tiamina, las cuales veremos en la **sección 29.6**.

En la reacción de Wittig, un *iluro* de trifenil fósforo, $R_2\bar{C}-\overset{+}{P}Ph_3$, también llamado *fosforano* y a veces escrito en la forma resonante $R_2C{=}PPh_3$, se adiciona a un aldehído o una cetona para producir un intermediario cíclico de cuatro miembros llamado *oxafosfetano*. El oxafosfetano no es un intermediario aislable, más bien, se descompone espontáneamente para producir un alqueno y óxido de trifenilfosfina, $O{=}PPh_3$. El resultado neto es el reemplazo del átomo de oxígeno del aldehído o cetona por el grupo $R_2C{=}$ unido originalmente al fósforo. (Un **iluro** es un compuesto neutro, dipolar con cargas adyacentes positivas y negativas.)

$$\underset{\textbf{Aldehído/cetona}}{>C{=}O} + \underset{\textbf{Iluro}}{PPh_3{=}CHR} \rightleftharpoons \underset{\textbf{Oxafosfetano}}{\left[\begin{array}{c} O-PPh_3 \\ | \quad\ | \\ -C-C(R)(H) \end{array}\right]} \longrightarrow \underset{\textbf{Alqueno}}{>C{=}C(R)(H)} + \underset{\textbf{Óxido de trifenilfosfina}}{O{=}PPh_3}$$

La etapa de adición inicial parece tener lugar por vías diferentes en función de la estructura de los reactivos y las condiciones experimentales exactas. Una vía implica un proceso de cicloadición de una etapa similar a la reacción de cicloadición de Diels-Alder **(sección 14.4)**. La otra vía consiste en una reacción de adición nucleofílica para dar un intermediario dipolar llamado *betaína*, que experimenta el cierre del anillo.

Betaína

Aldehído/cetona **Iluro** **Oxafosfetano**

El iluro de fósforo necesario para la reacción de Wittig se prepara fácilmente por medio de una reacción SN2 de los halogenuros de alquilo primarios (y algunos secundarios) con trifenilfosfina, $(Ph)_3P$ seguida por el tratamiento con una base. La trifenilfosfina es un buen nucleófilo en las reacciones S_N2 y los rendimientos de las sales resultantes de alquiltrifenilfosfonio son altos. Debido a la carga positiva en el fósforo, el hidrógeno en el carbono vecino es débilmente ácido y puede ser eliminado por una base fuerte como el butillitio (BuLi) para generar el iluro neutro. Por ejemplo:

Trifenilfosfina **Bromometano** **Bromuro de metiltrifenil fosfonio** **Metilentrifenilfosforano**

La reacción de Wittig es muy general y se pueden preparar muchísimos alquenos monosustituidos, disustituidos y trisustituidos a partir de la combinación del fosforano y el aldehído o la cetona apropiados. Sin embargo, no pueden prepararse alquenos tetrasustituidos debido al impedimento estérico durante la reacción.

El valor real de la reacción de Wittig radica en que produce un alqueno puro de estructura predecible. El enlace C=C en el producto siempre está exactamente en el lugar donde estaba el C=O del reactivo y no se forman isómeros del alqueno (con excepción de isómeros *E*,*Z*). Por ejemplo, la reacción de Wittig de la ciclohexanona con metilentrifenilfosforano sólo genera el alqueno metilenciclohexano como único producto. Por el contrario, la adición del bromuro de metilmagnesio a la

ciclohexanona, seguida por la deshidratación con $POCl_3$, produce una mezcla de dos alquenos con una relación aproximada de 9:1.

1. CH_3MgBr
2. $POCl_3$

Ciclohexanona

1-Metilciclohexeno + Metilenciclohexano

(relación 9 : 1)

$(C_6H_5)_3\overset{+}{P}-\overset{-}{C}H_2$, THF disolvente

Metilenociclohexano (84%) + $(C_6H_5)_3P{=}O$

Las reacciones de Wittig se utilizan comercialmente en la síntesis de numerosos agentes farmacéuticos. Por ejemplo, la compañía química alemana BASF prepara la vitamina A por medio de la reacción de Wittig entre un iluro con 15 carbonos y un aldehído con 5 carbonos.

$CH_2\overset{+}{P}(Ph)_3$ + $OCCH_3$

$Na^+\ {}^-OCH_3$
CH_3OH

Acetato de vitamina A

Ejemplo resuelto 19.3 Síntesis de un alqueno utilizando una reacción de Wittig

¿Qué compuesto carbonílico y qué iluro de fósforo se podría utilizar para preparar el 3-etil-2-penteno?

Estrategia

Un aldehído o una cetona reaccionan con un iluro de fósforo para producir un alqueno en el que el átomo de oxígeno del reactivo carbonílico es reemplazado por el $=CR_2$ del iluro. La preparación del iluro de fósforo por lo general involucra la reacción S_N2 de un halogenuro de alquilo primario

con trifenilfosfina, por lo que el iluro es típicamente primario, $RCH{=}P(Ph)_3$, lo cual significa que el carbono del alqueno disustituido en el producto proviene del reactivo carbonílico, mientras que el carbono del alqueno monosustituido proviene del iluro.

Solución

Disustituido; de la cetona

Monosustituido; del iluro

$$CH_3CH_2\underset{\displaystyle CH_2CH_3}{\underset{|}{C}}{=}O \xrightarrow[\text{THF}]{(Ph)_3\overset{+}{P}-\overset{-}{C}HCH_3} CH_3CH_2\underset{\displaystyle CH_2CH_3}{\underset{|}{C}}{=}CHCH_3$$

3-Pentanona **3-Etil-2-penteno**

Problema 19.16

¿Qué compuesto carbonílico y que iluro de fósforo podría utilizar para preparar cada uno de los siguientes compuestos?

(a) CH_3 **(b)** **(c)**

(d) **(e)** **(f)** CH_2

Problema 19.17

El β-caroteno, un agente colorante de alimentos de color amarillo y la fuente dietética de la vitamina A, puede prepararse por una reacción de Wittig *doble* entre 2 equivalentes del β-ionildenacetaldehído y un *diiluro*. Muestre la estructura del β-caroteno producido.

2 CHO + $(Ph)_3\overset{+}{P}\overset{-}{C}H$ $\overset{-}{C}H\overset{+}{P}(Ph)_3$ ⟶ ?

β-Ionildenacetaldehído **Un diiluro**

19.12 Reducciones biológicas

Como regla general, las reacciones de adición nucleofílicas sólo son características de los aldehídos y de las cetonas, no de los derivados de ácidos carboxílicos. La razón de la diferencia es estructural. Como se explicó previamente en *Introducción a los compuestos carbonílicos*, y como muestra la **figura 19.11**, el intermediario tetraédrico producido por la adición de un nucleófilo al derivado de ácido carboxílico puede eliminar un grupo saliente, llevando a una reacción de sustitución nucleofílica sobre

el grupo acilo. Sin embargo, el intermediario tetraédrico producido por la adición de un nucleófilo a un aldehído o a una cetona sólo tiene sustituyentes alquilo o hidrógeno y por lo tanto no puede expulsar por lo general un grupo saliente; sin embargo, una excepción a esta regla es la **reacción de Cannizzaro**, descubierta en 1853.

Figura 19.11 Los derivados de ácidos carboxílicos tienen un sustituyente electronegativo, Y = −Br, −Cl, −OR, $-NR_2$ que puede expulsarse como un grupo saliente del intermediario tetraédrico formado por la adición nucleofílica. Los aldehídos y las cetonas no tienen tal grupo saliente y por lo general no experimentan esta reacción.

La reacción de Cannizzaro ocurre por la adición nucleofílica del $^{-}$OH a un aldehído para dar un intermediario tetraédrico, *el cual expulsa el ion hidruro como un grupo saliente* y, por lo tanto, se oxida. Una segunda molécula del aldehído acepta el ion hidruro en otro paso de adición nucleofílica y, por lo tanto, se reduce. Por ejemplo, el benzaldehído produce alcohol bencílico más ácido benzoico cuando se calienta con NaOH acuoso.

La reacción de Cannizzaro tiene poco uso hoy pero es mecanísticamente interesante debido a que sirve como una analogía sencilla de laboratorio de la ruta biológica importante por la cual ocurren las reducciones sobre grupos carbonilos en los organismos vivos. Como vimos en la **sección 17.4**, en la naturaleza uno de los agentes reductores más importante es una sustancia llamada dinucleótido de la nicotinamida adenina reducida, NADH. La NADH dona el H^- a los aldehídos y a las cetonas, por lo que los reduce, de manera muy similar al intermediario alcóxido tetraédrico en una reacción de Cannizzaro. El par de electrones no enlazado en un átomo de nitrógeno de la NADH expulsa el H^- como grupo saliente, el cual se adiciona a un grupo carbonilo en otra molécula **(figura 19.12)**. Como ejemplo, el piruvato se convierte en (*S*)-lactato durante la actividad muscular intensa, una reacción catalizada por la enzima lactato deshidrogenasa.

Figura 19.12 El mecanismo de las reducciones biológicas de aldehídos y cetonas por la coenzima NADH. El paso clave es la expulsión de los iones hidruro de la NADH y la donación al grupo carbonilo.

Piruvato

NADH

(*S*)-Lactato

NAD^+

Problema 19.18

Cuando el *o*-ftalaldehído se trata con una base, se forma el ácido *o*-(hidroximetil)benzoico. Muestre el mecanismo de esta reacción.

1. ^-OH
2. H_3O^+

***o*-Ftalaldehído** **Ácido *o*-(hidroximetil)benzoico**

Problema 19.19

¿Cuál es la estereoquímica de la reducción del piruvato mostrada en la figura 19.12? ¿La NADH pierde su hidrógeno *pro-R* o el *pro-S*? ¿La adición ocurre en la cara *Si* o en la cara *Re* del piruvato? (Revise la **sección 5.11**.)

19.13 Adición nucleofílica conjugada a aldehídos y cetonas α,β-insaturados

Todas las reacciones que hemos explicado hasta este punto han involucrado la adición de un nucleófilo directamente al grupo carbonilo, llamada **adición 1,2**. Estrechamente relacionada a esta adición directa está la **adición conjugada**, o **adición 1,4**, de un nucleófilo al enlace C=C de un aldehído o de una cetona α,β-insaturado. (Al átomo de carbono junto al grupo carbonilo con frecuencia se le llama *carbono* α, el carbono

siguiente es el *carbono β*, y así sucesivamente; por tanto, un aldehído o una cetona *α,β-insaturado* tiene un enlace doble conjugado con el grupo carbonilo.) El producto inicial de la adición conjugada es un *ion enolato* estabilizado por resonancia, el cual experimenta típicamente la protonación en el carbono *α* para dar como producto un aldehído o una cetona saturado **(figura 19.13)**.

Figura 19.13 Una comparación de las reacciones de adición nucleofílica directa (1,2) y conjugada (1,4). En la adición conjugada, un nucleófilo se suma al carbono *β* del aldehído o cetona *α,β*-insaturado y la protonación se produce en el carbono *α*.

Adición directa (1,2)

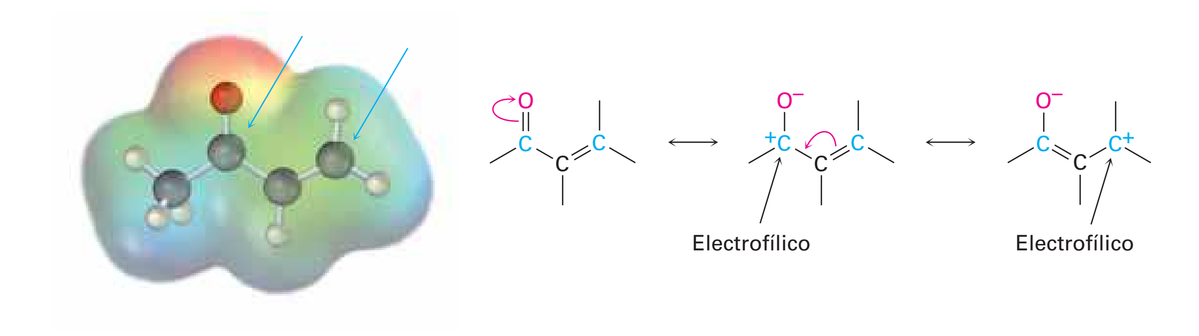
Adición conjugada (1,4)

Aldehído/cetona α,β-insaturado

Ion enolato

Aldehído/ cetona saturado

La adición conjugada de un nucleófilo a una cetona o un aldehído *α,β*-insaturado es ocasionada por los mismos factores electrónicos que son responsables de la adición directa. El átomo de oxígeno electronegativo del compuesto carbonílico *α,β*-insaturado sustrae electrones del carbono *β*, por lo que lo hace pobre en electrones y más electrofílico que un carbono de un alqueno típico.



Como se observó previamente, la adición conjugada de un nucleófilo al carbono *β* de una cetona o de un aldehído *α,β*-insaturado conduce a un ion enolato intermediario, el cual se protona en el carbono *α* para dar el producto saturado (figura 19.13). El efecto neto es la adición de un nucleófilo al enlace C=C, con el grupo carbonilo sin cambio alguno. Por supuesto, de hecho el grupo carbonilo es crucial para el éxito de

la reacción. El enlace C=C no sería activado por la adición y la reacción no ocurriría sin el grupo carbonilo.

Enlace doble activado

1. :Nu⁻ 2. H_3O^+

Enlace doble desactivado

:Nu⁻ → *No hay reacción*

Adición conjugada de aminas

Las aminas primarias y secundarias se adicionan a las cetonas y a los aldehídos α, β-insaturados para producir β-aminoaldehídos y β-aminocetonas en vez de las iminas alternas. En condiciones de reacción típicas, ambos modos de adición ocurren rápidamente. Pero debido a que las reacciones son reversibles, por lo general proceden con control termodinámico en lugar de control cinético **(sección 14.3)**, así que con frecuencia se obtiene el producto más estable de la adición conjugada al excluir por completo el producto menos estable de la adición directa.

CH_3NH_2 — **Producto único** — **Una β-amino cetona** ($NHCH_3$)

2-Ciclohexenona

CH_3NH_2 — **Una imina insaturada** (NCH_3) + H_2O — **No formado**

Adición conjugada de agua

El agua puede adicionarse de forma reversible a los aldehídos y a las cetonas α,β-insaturados para producir β-hidroxialdehídos y β-hidroxicetonas, aunque por lo general la posición del equilibrio favorece al reactivo insaturado en vez de al aducto saturado. Una adición relacionada a un ácido carboxílico α,β-insaturado ocurre en numerosas rutas biológicas, como el ciclo del ácido cítrico del metabolismo de los alimentos donde un *cis*-aconitato se convierte en isocitrato por la adición conjugada de agua a un enlace doble.

H_2O

***cis*-Aconitato** → **Isocitrato**

Problema 19.20

Asigne la estereoquímica *R* o *S* a los dos centros quirales en el isocitrato y diga si el OH y el H se adicionan a la cara *Si* o a la cara *Re* del doble enlace.

Adición conjugada de grupos alquilo: reacciones de organocupratos

La adición conjugada de un grupo alquilo u otro grupo orgánico a una cetona α,β-insaturada (pero no a un aldehído) es una de las reacciones de adición 1,4 más útiles, al igual que la adición directa de un reactivo de Grignard es una de las adiciones 1,2 más útiles.

1. "$:R^-$"
2. H_3O^+

Cetona α,β-insaturada

La adición conjugada de un grupo alquilo se realiza tratando a la cetona α,β-insaturada con un reactivo diorganocuprato de litio, R_2CuLi. Como vimos en la **sección 10.7**, los reactivos de diorganocuprato de litio (Gilman) pueden prepararse por la reacción entre 1 equivalente de yoduro cuproso y 2 equivalentes de organolitio, RLi. El reactivo de organolitio, a su vez, está formado por la reacción de metal litio con un halogenuro de alquilo de la misma manera que un reactivo Grignard se prepara por reacción de metal magnesio con un halogenuro de alquilo.

$$RX \xrightarrow[\text{Pentano}]{2\ Li} RLi + Li^+\ X^-$$

$$2\ RLi \xrightarrow[\text{Éter}]{CuI} Li^+(R\overset{-}{Cu}R) + Li^+\ I^-$$

Diorganocuprato de litio (reactivo de Gilman)

Los grupos alquilo primarios, secundarios e incluso los terciarios experimentan la reacción de adición, al igual que los grupos arilo y alquenilo. Sin embargo, los grupos alquinilo apenas reaccionan en el proceso de adición conjugada. Los reactivos de diorganocuprato son únicos en su especie para dar productos de adición conjugados. Otros reactivos organometálicos, como los reactivos de Grignard y los organolitios, dan por lo general la adición directa a los carbonilos en la reacción con cetonas α,β-insaturadas.

1. CH_3MgBr, éter o CH_3Li
2. H_3O^+

1-Metil-2-ciclohexen-1-ol (95%)

2-Ciclohexenona

1. $Li(CH_3)_2Cu$, éter
2. H_3O^+

3-Metilciclohexanona (97%)

Se cree que el mecanismo de la reacción comprende la adición nucleofílica conjugada del anión diorganocobre, R_2Cu^-, a la cetona insaturada para dar un intermediario que contiene cobre. La transferencia de un grupo R de cobre al carbono, seguido por la eliminación de una especie neutra de organocobre, RCu, da el producto final.

Síntesis utilizando reacciones de adición conjugada

Ejemplo resuelto 19.4

¿Cómo podría utilizar una reacción de adición conjugada para preparar la 2-metil-3-propilciclopentanona?

2-Metil-3-propilciclopentanona

Estrategia

Una cetona con un grupo sustituyente en su posición β podría prepararse por una adición conjugada de ese grupo a una cetona α,β-insaturada. En el ejemplo presente, la molécula objetivo tiene un sustituyente propilo en el carbono β y, por lo tanto, podría prepararse a partir de la 2-metil-2-ciclopentenona por la reacción con dipropilcuprato de litio.

Solución

2-Metil-2-ciclopentenona **2-Metil-3-propilciclopentanona**

Problema 19.21

Cuando se trata la 2-ciclohexenona con HCN/KCN se obtiene un cetonitrilo saturado en lugar de una cianohidrina insaturada. Muestre la estructura del producto y proponga un mecanismo para la reacción.

Problema 19.22

¿Cómo podrían utilizarse las reacciones de adición conjugada de reactivos diorganocupratos de litio para sintetizar los siguientes compuestos?

(a) O

$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2\overset{\|}{C}CH_3$

(b) O, CH_3, CH_3

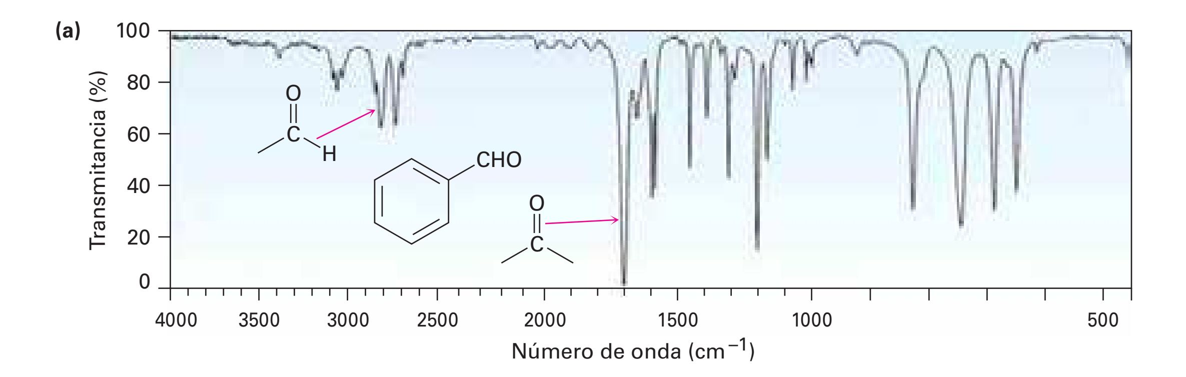
(c) O, CH_2CH_3, $C(CH_3)_3$

(d) $CH{=}CH_2$, O

19.14 Espectroscopía de aldehídos y cetonas

Espectroscopía de infrarrojo

Los aldehídos y las cetonas muestran una fuerte absorción del enlace C=O en la región IR de 1660 a 1770 cm^{-1}, como lo muestran los espectros del benzaldehído y de la ciclohexanona **(figura 19.14)**. Además, los aldehídos muestran dos absorciones del C−H características en el intervalo de 2720 a 2820 cm^{-1}.



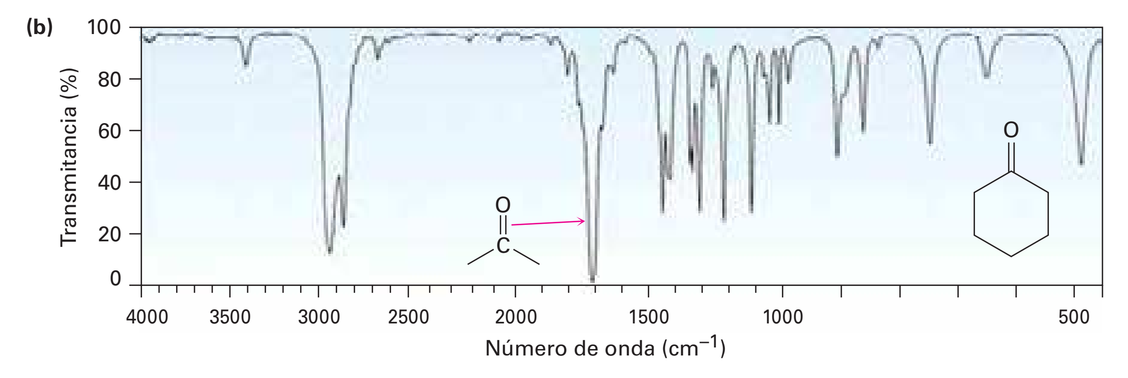


Figura 19.14 Espectros infrarrojos del **(a)** benzaldehído y de la **(b)** ciclohexanona.

La posición exacta de la absorción del C=O es un diagnóstico de la naturaleza del grupo carbonilo. Como lo indica la información en la tabla 19.2, los aldehídos

Tabla 19.2 Absorciones en el infrarrojo de algunos aldehídos y cetonas

Tipo de carbonilo	Ejemplo	Absorción (cm^{-1})
Aldehído saturado	CH_3CHO	1730
Aldehído aromático	PhCHO	1705
Aldehído α,β-insaturado	$H_2C{=}CHCHO$	1705
Cetona saturada	CH_3COCH_3	1715
Ciclohexanona		1715
Ciclopentanona		1750
Ciclobutanona		1785
Cetona aromátca	$PhCOCH_3$	1690
Cetona α,β-insaturada	$H_2C{=}CHCOCH_3$	1685

saturados por lo general muestran absorciones carbonílicas cerca de 1730 cm^{-1} en el espectro IR, pero la conjugación del aldehído a un anillo aromático o a un enlace doble disminuye la absorción por 25 cm^{-1}, cerca de 1705 cm^{-1}. Las cetonas alifáticas saturadas y las ciclohexanonas absorben cercano a 1715 cm^{-1} y la conjugación con un enlace doble o un anillo aromático disminuye de nuevo la absorción por 30 cm^{-1} de 1685 a 1690 cm^{-1}. La tensión angular en el grupo carbonilo ocasionada al reducir el tamaño del anillo de las cetonas cíclicas a cuatro o cinco incrementa la posición de la absorción.

Los valores dados en la tabla 19.2 son notablemente constantes de una cetona o de un aldehído a otro. Como resultado, la espectroscopía de IR es una poderosa herramienta para identificar el tipo de un grupo carbonilo en una molécula de estructura desconocida. Un compuesto desconocido que muestra una absorción IR en 1730 cm^{-1} es casi con seguridad un aldehído en vez de una cetona, un compuesto desconocido que muestra una absorción IR en 1750 cm^{-1} es casi por seguro una ciclopentanona, y así sucesivamente.

Problema 19.23

¿Cómo podría utilizar la espectroscopía de IR para determinar si la reacción entre 2-ciclohexenona y el dimetilcuprato de litio da el producto de adición directa o el producto de adición conjugada?

Problema 19.24

¿Dónde esperaría que absorban cada uno de los siguientes compuestos en el espectro IR?

(a) 4-Penten-2-ona **(b)** 3-Penten-2-ona
(c) 2,2-Dimetilciclopentanona **(d)** *m*-Clorobenzaldehído
(e) 3-Ciclohexenona **(f)** 2-Hexenal

Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

Los protones de los aldehídos (RC**H**O) absorben cerca de 10 δ en el espectro de ^{1}H-RMN y son muy característicos debido a que no se presentan otras absorciones en esta región. El protón del aldehído muestra un acoplamiento espín-espín con los protones en el carbono vecino, con una constante de acoplamiento $J \approx 3$ Hz. Por ejemplo, el acetaldehído muestra un cuarteto en 9.8 δ para el protón del aldehído, lo que indica que hay tres protones vecinos al grupo $-$CHO **(figura 19.15)**.

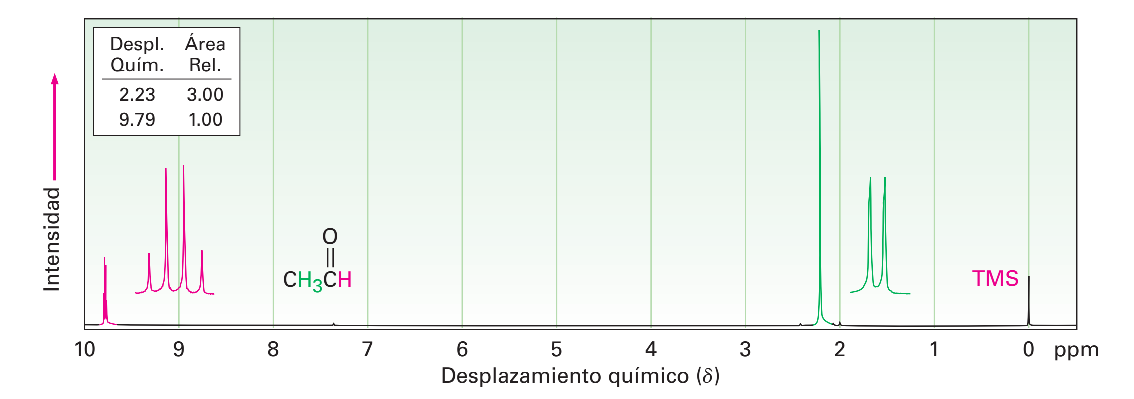


Figura 19.15 El espectro de ^{1}H-RMN del acetaldehído. La absorción del protón del aldehído aparece en 9.8 δ y se desdobla en un cuarteto.

Los hidrógenos en el carbono adyacente al grupo carbonilo están ligeramente desprotegidos y por lo general absorben cerca de 2.0 a 2.3 δ. Por ejemplo, el grupo metilo del acetaldehído en la figura 19.15 absorbe en 2.20 δ. Las metilcetonas son particularmente distintivas debido a que siempre muestran un singulete definido de tres protones cerca de 2.1 δ.

Los átomos de carbono del grupo carbonilo de los aldehídos y de las cetonas tienen resonancias características en la ^{13}C-RMN en el intervalo de 190 a 215 δ. Dado que ningún otro tipo de carbonos absorben en este intervalo, la presencia de una absorción de RMN cerca de 200 δ es una clara evidencia de un grupo carbonilo. Los carbonos de las cetonas y de los aldehídos saturados absorben por lo general en la región de 200 a 215 δ, mientras que los carbonos carbonílicos aromáticos y α,β-insaturados absorben en la región de 190 a 200 δ.

CH_3CHO: 31, 200 — Benzaldehído: 136.5, 192, 134, 130,129 — $CH_3COCH_2CH_3$: 29.5, 209, 37, 8 — Ciclohexanona: 211, 25, 27, 42 — Acetofenona: 137, 198, 26.5, 133, 128.5,128

Espectrometría de masas

Los aldehídos y las cetonas alifáticos que tienen hidrógenos en su átomo de carbono gamma (γ) experimentan una ruptura característica del espectro de masas llamada *rearreglo de McLafferty*. Se transfiere un átomo de hidrógeno del carbono γ al oxígeno del grupo carbonilo, se rompe el enlace entre los carbonos α y β, y se produce un fragmento del alqueno neutro. La carga permanece con el fragmento que contiene al oxígeno.

Rearreglo de McLafferty

Además de la fragmentación por el rearreglo de McLafferty, los aldehídos y las cetonas también experimentan la ruptura del enlace entre el grupo carbonilo y el carbono α, llamada *ruptura* α. La ruptura alfa produce un radical neutro y un catión acilo estabilizado por resonancia.

$$\left[R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-R' \right]^{+\bullet} \xrightarrow{\text{Ruptura } \alpha} R\bullet + \left[:\ddot{O}=C^{+}-R' \longleftrightarrow :O^{+}\equiv C-R' \right]$$

Los iones de los fragmentos del rearreglo de McLafferty y de la ruptura α son visibles en el espectro de masas de la 5-metil-2-hexanona que se muestra en la **figura 19.16**. El rearreglo de McLafferty con la pérdida del 2-metilpropeno produce un fragmento con m/z = 58. La ruptura alfa ocurre principalmente en el lado más sustituido del grupo carbonilo, conduciendo a un fragmento $[CH_3CO]^+$ con m/z = 43.

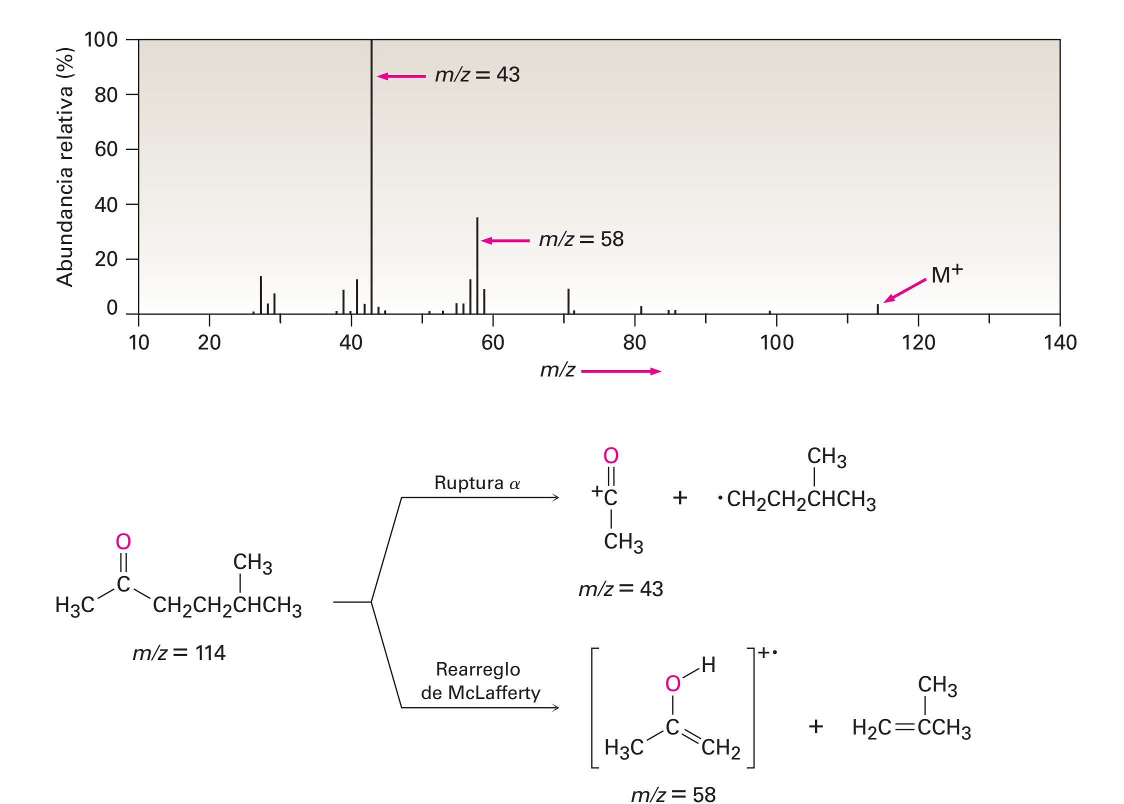


Figura 19.16 El espectro de masas de la 5-metil-2-hexanona. El pico en m/z = 58 se debe al rearreglo de McLafferty. El pico base en m/z = 43 se debe a la ruptura α en el lado más sustituido del grupo carbonilo. Note que el pico debido al ion molecular es muy pequeño.

Problema 19.25

¿Cómo podría utilizar la espectrometría de masas para distinguir entre los siguientes pares de isómeros?

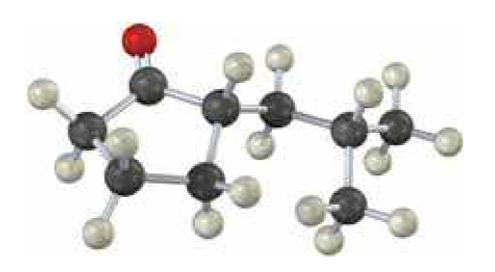
(a) 3-Metil-2-hexanona y 4-metil-2-hexanona

(b) 3-Heptanona y 4-heptanona

(c) 2-Metilpentanal y 3-metilpentanal

Problema 19.26

Diga las absorciones en IR y los picos del espectro de masas sobresalientes que esperaría para el siguiente compuesto:



Síntesis enantioselectiva | UNA MIRADA MÁS PROFUNDA

Siempre que se forma un producto quiral por la reacción entre reactivos aquirales, el producto es racémico; esto es, ambos enantiómeros del producto se forman en cantidades iguales. Por ejemplo, la reacción de epoxidación del geraniol con ácido *m*-cloroperoxibenzoico da una mezcla racémica de epóxidos (2*R*,3*S*) y (2*S*,3*R*).

Geraniol (CH_2OH) + Cl–C_6H_4–CO_3H ⟶ epóxido (2*R*,3*S*) (H_3C, O, H, CH_2OH) 50% + epóxido (2*S*,3*R*) (H_3C, O, H, CH_2OH) 50%

Desafortunadamente, por lo general se da el caso de que sólo *uno* de los enantiómeros de un fármaco o de otra sustancia importante dada tiene las propiedades biológicas deseadas. Los otros enantiómeros podrían ser inactivos o hasta peligrosos. Por lo tanto, en la actualidad se está haciendo mucho esfuerzo en el desarrollo de métodos de síntesis *enantioselectivos*, los cuales producen sólo uno de los dos enantiómeros posibles. La síntesis enantioselectiva se ha vuelto tan importante que el Premio Nobel de química de 2001 fue otorgado a tres precursores en este campo: William S. Knowles, K. Barry Sharpless y Ryoji Noyori.

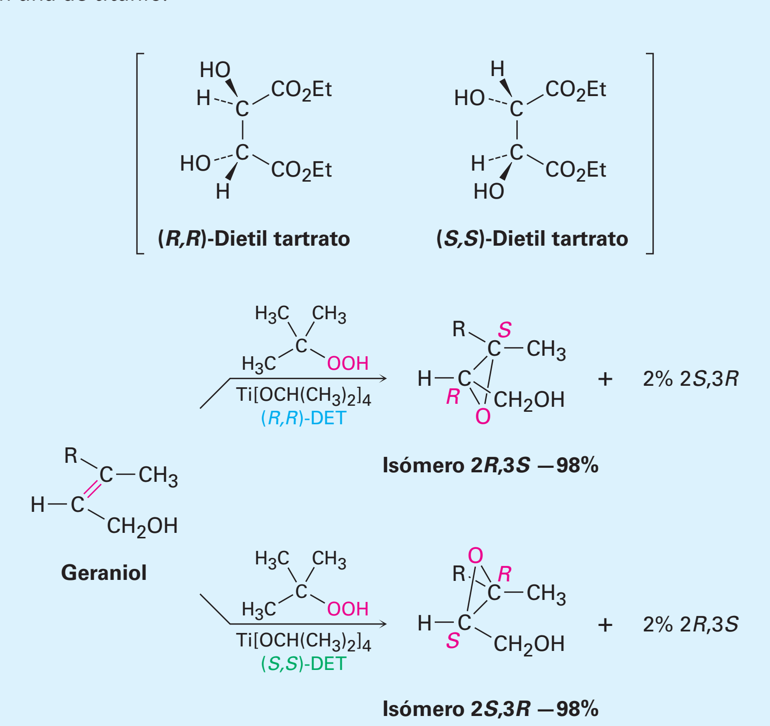
Existen varios métodos para la síntesis enantioselectiva, pero los más eficientes son aquellos que utilizan catalizadores quirales para sostener temporalmente una molécula del sustrato en un ambiente asimétrico, exactamente la misma estrategia que la naturaleza utiliza cuando cataliza reacciones con enzimas quirales. Mientras permanece en ese ambiente asimétrico, el sustrato puede estar más abierto a la reacción de un lado que del otro, conduciendo a un exceso de un producto enantiomérico sobre el otro. Como analogía, piense cuando levanta una taza de café con la mano derecha para beber de ella. La taza por sí misma es aquiral, pero se vuelve quiral tan pronto como la levanta por la agarradera. Ahora un lado de la taza está frente a usted de tal manera que puede beber de ella, pero el otro lado está viendo en sentido opuesto a usted. Los dos lados son distintos, con un lado mucho más accesible para usted que el otro.

(continúa)

(continuación)

Entre las muchas reacciones enantioselectivas ahora conocidas, una de las más generales es la llamada epoxidación de Sharpless, en la cual un alcohol alílico, como el geraniol, se trata con hidroperóxido de *ter*-butilo, $(CH_3)_3C{-}OOH$, en presencia de tetraisopropóxido de titanio y de dietil tartrato (DET) como un reactivo quiral auxiliar. Cuando se utiliza el tartrato (*R*,*R*), el geraniol se convierte en su epóxido 2*R*,3*S* con selectividad del 98%, mientras que el uso del tartrato (*S*,*S*) da el enantiómero del epóxido 2*S*,3*R*. Decimos que el producto principal en cada caso se forma con un *exceso enantiomérico* de 96%, lo que significa que 4% del producto es racémico (2% 2*R*,3*S* más 2% 2*S*,3*R*) y se forma un extra de 96% de un solo enantiómero. Los detalles mecanísticos por los cuales funciona el catalizador quiral son un poco complejos, aunque parece que está involucrado un complejo quiral de dos moléculas del tartrato con una de titanio.

Una sustancia preparada a partir del ácido tartárico que se encuentra en el fondo de este tanque de vino, cataliza reacciones enantioselectivas.



Resumen

Los aldehídos y las cetonas están entre los compuestos más importantes de todos los grupos funcionales, tanto en la bioquímica como en la industria química. En este capítulo, vimos algunas de sus reacciones típicas. Los aldehídos por lo general se preparan en el laboratorio por la oxidación de alcoholes primarios o por la reducción parcial de ésteres. Las cetonas se preparan de manera similar por la oxidación de alcoholes secundarios.

La **reacción de adición nucleofílica** es la reacción general más común de los aldehídos y de las cetonas. Pueden prepararse muchos tipos de productos diferentes por las adiciones nucleofílicas. Los aldehídos y las cetonas son reducidos por $NaBH_4$ o $LiAlH_4$ para producir alcoholes primarios y secundarios, respectivamente. La adición de reactivos de Grignard a aldehídos y cetonas también dan alcoholes (secundarios y terciarios, respectivamente), y la adición de HCN produce **cianohidrinas**. Las aminas primarias se adicionan a los compuestos carbonílicos produciendo **iminas**, o **bases de Schiff**, y

Términos clave

acetal [$R_2C(OR')_2$], 742
adición 1,2, 751
adición 1,4, 751
adición conjugada, 751
aldehído (RCHO), 722
base de Schiff, 736
cetona ($R_2C{=}O$), 722
cianohidrina [$RCH(OH)C{\equiv}N$], 733
enamina ($R_2N\text{-}CR{=}CR_2$), 736
grupo acilo, 724

Términos clave (continuación)

hemiacetal, 743
iluro, 746
imina ($R_2C{=}NR$), 736
reacción de adición nucleofílica, 728
reacción de Cannizzaro, 750
reacción de Wittig, 746
reacción de Wolff-Kishner, 741

las aminas secundarias producen **enaminas**. La reacción de un aldehído o de una cetona con hidracina y una base da un alcano (la **reacción de Wolff-Kishner**). Los alcoholes se adicionan a los grupos carbonilo para producir **acetales**, los cuales son valiosos como grupos protectores. Los **iluros** de fósforo se adicionan a los aldehídos y a las cetonas para dar alquenos (la **reacción de Wittig**).

Los aldehídos y las cetonas α,β-insaturados con frecuencia reaccionan con nucleófilos para dar el producto de la **adición conjugada** o **adición 1,4**. Especialmente útiles son la adición conjugada de una amina y la adición conjugada de un grupo orgánico, por reacción con un reactivo diorganocuprato.

La espectroscopía de IR es útil para identificar aldehídos y cetonas. Los grupos carbonilo absorben en el intervalo IR de 1660 a 1770 cm^{-1}, con la posición exacta se diagnostica el tipo de grupo carbonilo presente en la molécula. La espectroscopia de ^{13}C-RMN también es útil para los aldehídos y las cetonas debido a que sus carbonos carbonílicos muestran resonancias en el intervalo de 190 a 215 δ. La ^{1}H-RMN es útil para los protones $-$CHO de los aldehídos, los cuales absorben cerca de 10 δ. Los aldehídos y las cetonas experimentan dos tipos característicos de fragmentación en la espectrometría de masas: la ruptura α y el rearreglo de McLafferty.

Resumen de reacciones

1. Preparación de aldehídos (sección 19.2)
   (a) Oxidación de alcoholes primarios (sección 17.7)

$$RCH_2OH \xrightarrow[CH_2Cl_2]{\text{Periodinano Dess-Martin}} RCHO$$

   (b) Reducción parcial de ésteres (sección 19.2)

$$RCOOR' \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. DIBAH, tolueno}} RCHO + R'OH$$

2. Preparación de cetonas
   (a) Oxidación de alcoholes secundarios (sección 17.7)

$$RCH(OH)R' \xrightarrow[\text{o } CrO_3]{\text{Periodinano}} RCOR'$$

   (b) Reacción de diorganocupratos con cloruros de ácido (sección 19.2)

$$RCOCl + R'_2CuLi \xrightarrow{\text{Éter}} RCOR'$$

3. Oxidación de aldehídos (sección 19.3)

$$RCHO \xrightarrow{CrO_3,\ H_3O^+} RCOOH$$

(continúa)

4. Reacciones de adición nucleofílica de aldehídos y cetonas
   (a) Adición de hidruro para dar alcoholes: reducción (sección 19.7)

$$RC(=O)R' \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ NaBH_4,\ \text{etanol}} RC(H)(OH)R'$$

   (b) Adición de reactivos de Grignard para dar alcoholes (sección 19.7)

$$RC(=O)R' \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ R''MgX,\ \text{éter}} RC(R'')(OH)R'$$

   (c) Adición de HCN para dar cianohidrinas (sección 19.6)

$$RC(=O)R' \underset{}{\overset{HCN}{\rightleftharpoons}} RC(CN)(OH)R'$$

   (d) Adición de aminas primarias para dar iminas (sección 19.8)

$$RC(=O)R' \overset{R''NH_2}{\rightleftharpoons} RC(=NR'')R' + H_2O$$

   (e) Adición de aminas secundarias para dar enaminas (sección 19.8)

$$RC(=O)C(H)< \overset{HNR'_2}{\rightleftharpoons} RC(NR'_2)=C< + H_2O$$

   (f) Reacción de Wolff-Kishner para dar alcanos (sección 19.9)

$$RC(=O)R' \xrightarrow[KOH]{H_2NNH_2} RC(H)(H)R' + N_2 + H_2O$$

   (g) Adición de alcoholes para dar acetales (sección 19.10)

$$RC(=O)R' + 2\ R''OH \xrightarrow[\text{catalizador}]{\text{Ácido}} RC(OR'')(OR'')R' + H_2O$$

   (h) Adición de iluros de fósforo para dar alquenos: reacción de Wittig (sección 19.11)

$$RC(=O)R' + (C_6H_5)_3\overset{+}{P}-\overset{-}{C}HR'' \xrightarrow{THF} (R)(R')C=C(R'')(H) + (C_6H_5)_3P=O$$

5. Adiciones conjugadas a aldehídos y cetonas α,β-insaturados (sección 19.13)
   (a) Adición conjugada de aminas

$$RC(=O)C=C< \overset{R'NH_2}{\rightleftharpoons} RC(=O)C(H)-C(NHR')<$$

(continúa)

(b) Adición conjugada de agua

O, C, C, C; $\xrightleftharpoons{H_2O}$ O, C, C, C, OH, H

(c) Adición conjugada de grupos alquilo por reacción con diorganocuprato

O, R, C, C, C; 1. R'_2CuLi, éter; 2. H_3O^+ → O, R, C, C, C, R′, H

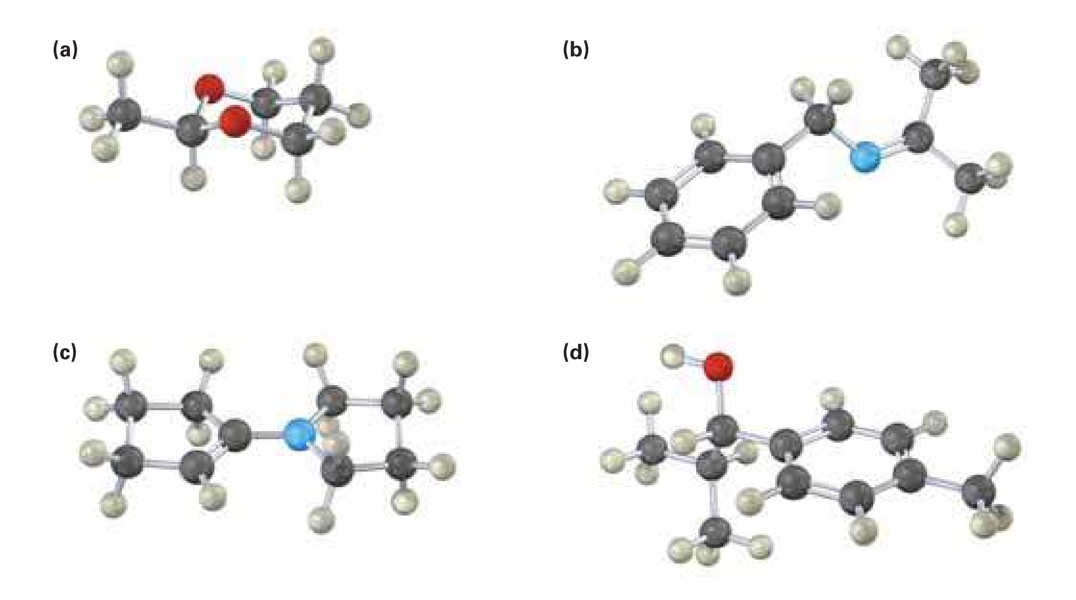
| Ejercicios

OWL Versiones interactivas de estos problemas están disponibles en OWL para Química orgánica.

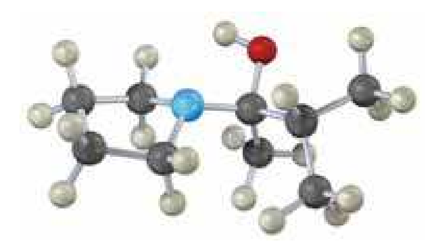
Visualización de la química

(Los problemas 19.1 a 19.26 aparecen dentro del capítulo.)

19.27 Cada una de las siguientes sustancias puede prepararse por una reacción de adición nucleofílica entre un aldehído o una cetona y un nucleófilo. Identifique los reactivos a partir de los cuales fueron preparadas. Si la sustancia es un acetal, identifique el compuesto carbonílico y el alcohol; si es una imina, identifique el compuesto carbonílico y la amina, y así sucesivamente.



19.28 El siguiente modelo molecular representa un intermediario tetraédrico que resulta de la adición de un nucleófilo a un aldehído o a una cetona. Identifique los reactivos y escriba la estructura del producto final cuando se complete la reacción de adición nucleofílica.



19.29 Aquí se muestra la enamina preparada a partir de acetona y dimetilamina en su forma de energía más baja.

(a) ¿Cuál es la geometría y la hibridación del átomo de nitrógeno?

(b) ¿Qué orbital en el nitrógeno contiene el par de electrones no enlazado?

(c) ¿Cuál es la relación geométrica entre los orbitales *p* del enlace doble y el orbital del nitrógeno que contiene el par de electrones no enlazado? ¿Por qué piensa que esta geometría representa la energía mínima?

Problemas adicionales

Nomenclatura de aldehídos y cetonas

19.30 Dibuje las estructuras que correspondan a los siguientes nombres:

(a) Bromoacetona

(b) (*S*)-2-Hidroxipropanal

(c) 2-Metil-3-heptanona

(d) (2*S*,3*R*)-2,3,4-Trihidroxibutanal

(e) 2,2,4,4-Tetrametil-3-pentanona

(f) 4-Metil-3-penten-2-ona

(g) Butanodial

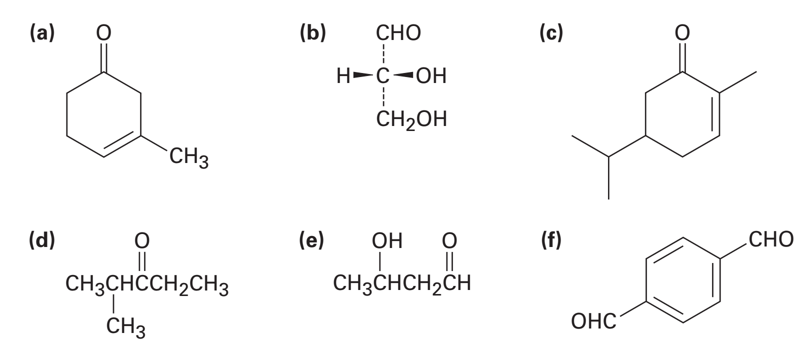
(h) 3-Fenil-2-propenal

(i) 6,6-Dimetil-2,4-ciclohexadienona

(j) *p*-Nitroacetofenona

19.31 Dibuje y nombre los siete aldehídos y cetonas con la fórmula $C_5H_{10}O$. ¿Cuáles son quirales?

19.32 Dé los nombres IUPAC para las siguientes estructuras:



19.33 Dibuje las estructuras de los compuestos que se ajusten a las siguientes descripciones:

(a) Una cetona α,β-insaturada, C_6H_8O **(b)** Una α-dicetona
(c) Una cetona aromática, $C_9H_{10}O$ **(d)** Un dieno aldehído, C_7H_8O

Reacciones de aldehídos y cetonas

19.34 Prediga los productos de la reacción de (1) fenilacetaldehído y de (2) acetofenona con los siguientes reactivos:

(a) $NaBH_4$, después H_3O^+ **(b)** Reactivo de Dess-Martin
(c) NH_2OH, catalizador HCl **(d)** CH_3MgBr, después H_3O^+
(e) $2CH_3OH$, catalizador HCl **(f)** H_2NNH_2, KOH
(g) $(C_6H_5)_3P{=}CH_2$ **(h)** HCN, KCN

19.35 Muestre cómo podría utilizarse la reacción de Wittig para preparar los siguientes alquenos. Identifique el halogenuro de alquilo y los componentes carbonílicos.

(a) **(b)**

19.36 ¿Cómo utilizaría la reacción de Grignard en un aldehído o en una cetona para sintetizar los siguientes compuestos?

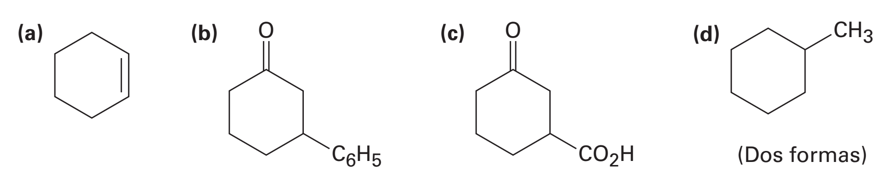
(a) 2-Pentanol **(b)** 1-Butanol
(c) 1-Fenilciclohexanol **(d)** Difenilmetanol

19.37 ¿Cómo podría realizar las siguientes transformaciones selectivas? Uno de los dos esquemas requiere un paso de protección. (Recuerde de la sección 19.4 que los aldehídos son más reactivos que las cetonas frente a la adición nucleofílica.)

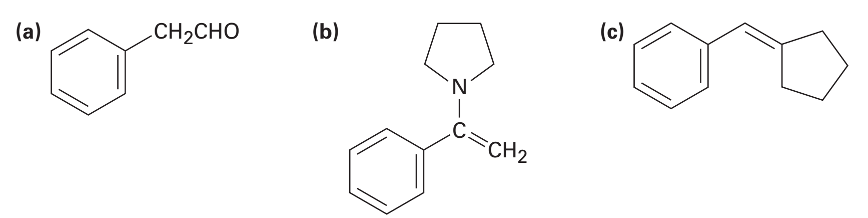
(a) $CH_3C(O)CH_2CH_2CH_2CH(O) \longrightarrow CH_3C(O)CH_2CH_2CH_2CH_2OH$

(b) $CH_3C(O)CH_2CH_2CH_2CH(O) \longrightarrow CH_3CH(OH)CH_2CH_2CH_2CH(O)$

19.38 ¿Cómo prepararía las siguientes sustancias a partir de la 2-ciclohexenona? Puede requerirse más de un paso.



19.39 ¿Cómo sintetizaría las siguientes sustancias a partir del benzaldehído y cualquier otro reactivo necesario?



19.40 La carvona es el constituyente principal del aceite de hierbabuena. ¿Qué productos esperaría de la reacción de la carvona con los siguientes reactivos?

O

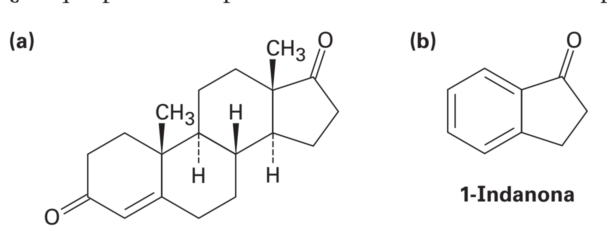
Carvona

(a) $(CH_3)_2Cu^- \ Li^+$, después H_3O^+
(b) $LiAlH_4$, después H_3O^+
(c) CH_3NH_2
(d) C_6H_5MgBr, después H_3O^+
(e) H_2/Pd
(f) CrO_3, H_3O^+
(g) $(C_6H_5)_3\overset{+}{P}\overset{-}{C}HCH_3$
(h) $HOCH_2CH_2OH$, HCl

19.41 ¿Cómo sintetizaría los siguientes compuestos a partir de la ciclohexanona?
(a) 1-Metilciclohexeno
(b) 2-Fenilciclohexanona
(c) *cis*-1,2-Ciclohexanodiol
(d) 1-Ciclohexilciclohexanol

Espectroscopía

19.42 ¿En qué posición esperaría observar absorciones en IR para las siguientes moléculas?



4-Androstan-3,17-diona

1-Indanona

(c) O

(d) CH3 O OHC

19.43 La deshidratación catalizada por ácido de la 3-hidroxi-3-fenilciclohexanona lleva a una cetona no saturada. ¿Qué estructuras posibles hay para el producto? ¿En qué posición en el espectro IR se puede esperar que absorba cada uno? Si el producto real tiene una absorción en 1670 cm^{-1}, ¿cuál es su estructura?

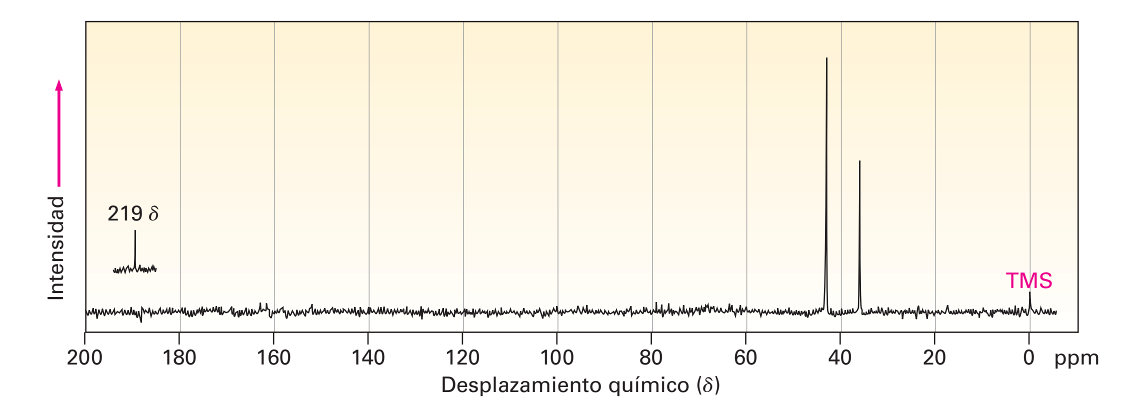
19.44 Proponga estructuras para las moléculas que cumplen con las siguientes descripciones. Suponga que el tipo de carbonos (1°, 2°, 3° o 4°) han sido asignados por DEPT-RMN.

(a) $C_6H_{12}O$; IR: 1715 cm^{-1}; ^{13}C-RMN: 8.0 δ (1°), 18.5 δ (1°), 33.5 δ (2°), 40.6 δ (3°), 214.0 δ (4°)

(b) $C_5H_{10}O$; IR: 1730 cm^{-1}; ^{13}C-RMN: 22.6 δ (1°), 23.6 δ (3°), 52.8 δ (2°), 202.4 δ (3°)

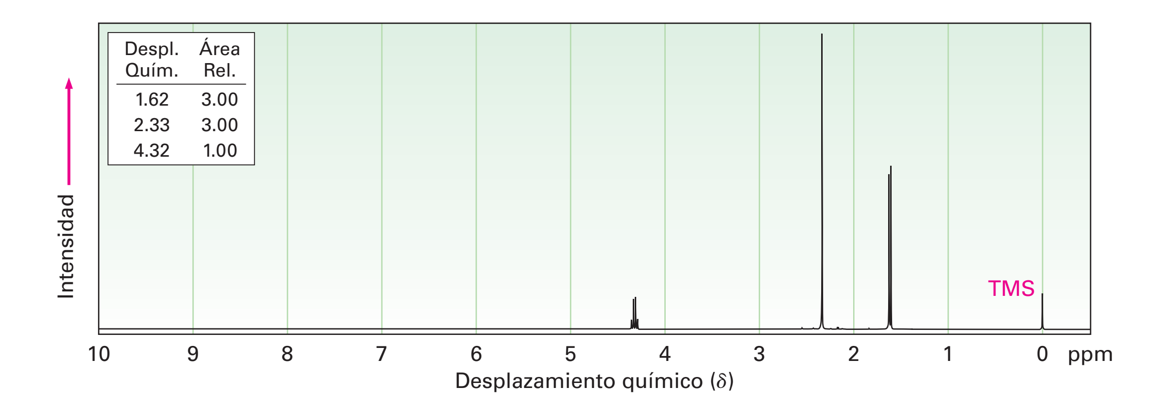
(c) C_6H_8O; IR: 1680 cm^{-1}; ^{13}C-RMN: 22.9 δ (2°), 25.8 δ (2°), 38.2 δ (2°), 129.8 δ (3°), 150.6 δ (3°), 198.7 δ (4°)

19.45 El compuesto **A**, $C_8H_{10}O_2$, tiene una intensa absorción en IR en 1750 cm^{-1} y da el espectro ^{13}C-RMN como se muestra. Proponga una estructura para **A**.

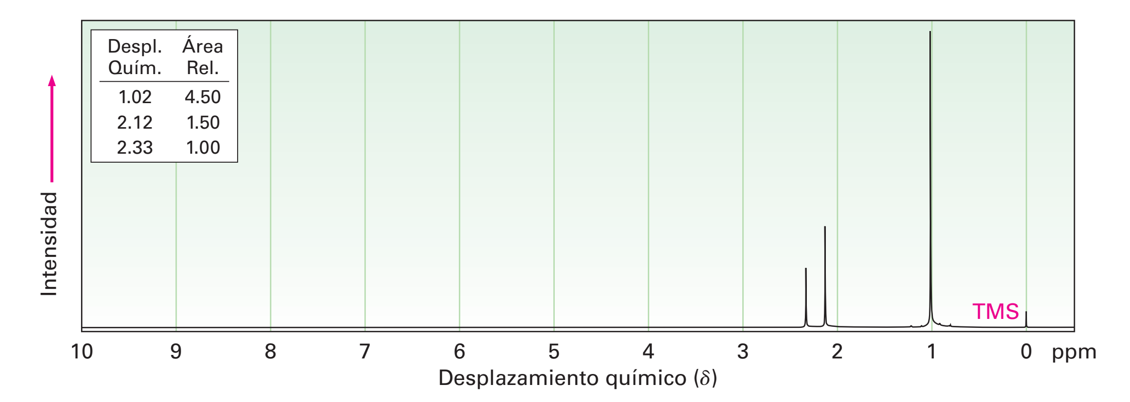


19.46 Proponga estructuras de cetonas o aldehídos que tienen los siguientes aspectos de ^{1}H-RMN:

(a) C_4H_7ClO
IR: 1715 cm^{-1}



(b) $C_7H_{14}ClO$
IR: 1710 cm^{-1}



Problemas generales

19.47 Los aldehídos pueden prepararse por la reacción de Wittig utilizando (metoximetilen)-trifenilfosforano como el reactivo de Wittig e hidrolizando el producto con ácido. Por ejemplo:

Ciclohexanona + $(C_6H_5)_3\overset{+}{P}-\overset{-}{C}HOCH_3$ ⟶ (metoximetilen)ciclohexano ($=C(H)OCH_3$) $\xrightarrow{H_3O^+}$ ciclohexanocarbaldehído (CHO)

(Metoximetilen)-trifenilfosforano

(a) ¿Cómo prepararía el fosforano necesario?
(b) Proponga un mecanismo para el paso de hidrólisis.

19.48 Cuando se trata el 4-hidroxibutanal con metanol en presencia de un catalizador ácido, se forma el 2-metoxitetrahidrofurano. Explique.

$$HOCH_2CH_2CH_2CHO \xrightarrow[HCl]{CH_3OH} \text{2-metoxitetrahidrofurano (}OCH_3\text{)}$$

19.49 La reacción S_N2 del (dibromometil)benceno, $C_6H_5CHBr_2$, con NaOH produce benzaldehído en vez de (dihidroximetil)benceno, $C_6H_5CH(OH)_2$. Explique.

19.50 La reacción de la 2-butanona con HCN genera un producto quiral. ¿Qué estereoquímica tiene el producto? ¿Es ópticamente activo?

19.51 Una de las etapas en el metabolismo de las grasas es la reacción de una acil CoA insaturada con agua para dar la *β*–hidroxiacil CoA. Proponga un mecanismo.

$$RCH_2CH_2CH{=}CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}SCoA \xrightarrow{H_2O} RCH_2CH_2\overset{OH}{\overset{|}{C}H}-CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}SCoA$$

Acil CoA insaturada → ***β*-Hidroxiacil CoA**

19.52 El aminoácido metionina se biosintetiza por una ruta que consta de varios pasos que inluye la reacción de una imina del fosfato de piridoxal (PLP) para dar una imina insaturada, la cual reacciona con la cisteína. ¿Qué tipos de reacciones están ocurriendo en los dos pasos?

SH, H, $\overset{+}{N}H_3$, CO_2^- — **Cisteína**

R′O, N—(PLP), CO_2^-, H H → H—$\overset{+}{N}$—(PLP), CO_2^- → S, N—(PLP), CO_2^-, H, $\overset{+}{N}H_3$, CO_2^-

***O*-Succinilhomoserina–PLP imina** — **Imina insaturada**

19.53 Cada uno de los siguientes esquemas de reacción contiene uno o más errores. ¿Qué está incorrecto en cada caso? ¿Cómo corregiría cada esquema?

(a) O (cetona bicíclica) $\xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. } CH_3MgBr}$ O, CH_3 $\xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. } LiAlH_4}$ CH_3

(b) $C_6H_5CH{=}CHCH_2OH \xrightarrow[H_3O^+]{CrO_3} C_6H_5CH{=}CHCHO \xrightarrow{H^+,\ CH_3OH} C_6H_5CH{=}CHCH(OCH_3)_2$

(c) $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 \xrightarrow[\text{Etanol}]{\text{HCN, KCN}}$ $CH_3C(OH)(CN)CH_3$ $\xrightarrow{H_3O^+}$ $CH_3C(OH)(CH_2NH_2)CH_3$

19.54 La 6-metil-5-hepten-2-ona es un constituyente del aceite del té de limón. ¿Cómo puede sintetizar esta sustancia a partir del metil 4-oxopentanoato?

$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_3$ **Metil 4-oxopentanoato**

19.55 Los aldehídos y las cetonas reaccionan con tioles para producir *tioacetales* que a su vez reaccionan con alcoholes para producir acetales. Prediga el producto de la siguiente reacción y proponga un mecanismo:

O (ciclopentanona) + 2 CH_3CH_2SH $\xrightarrow{H^+ \text{ catalizador}}$?

19.56 Las cetonas reaccionan con metiluro de dimetilsulfonio para producir epóxidos. Sugiera un mecanismo para la reacción.

Ciclohexanona + $\ddot{C}H_2\overset{+}{S}(CH_3)_2$ $\xrightarrow[\text{disolvente}]{\text{DMSO}}$ epóxido espiro + $(CH_3)_2S$

Metiluro de dimetilsulfonio

19.57 Cuando la ciclohexanona se calienta en la presencia de una gran cantidad de cianohidrina de acetona y una pequeña cantidad de una base, se forma la cianohidrina ciclohexanona y acetona. Proponga un mecanismo.

Ciclohexanona + $H_3C-C(OH)(CH_3)-CN$ $\underset{}{\overset{^-OH}{\rightleftharpoons}}$ (HO, CN)ciclohexano + $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$

19.58 El tamoxifeno es un fármaco utilizado en el tratamiento de cáncer de mama. ¿Cómo prepararía el tamoxifeno a partir del benceno, la siguiente cetona y cualesquiera otros reactivos necesarios?

$(CH_3)_2NCH_2CH_2O$–C₆H₄–C=O(–C₆H₅) $\xrightarrow{?}$ $(CH_3)_2NCH_2CH_2O$–C₆H₄(C₆H₅)C=C(C₆H₅)CH_2CH_3

Tamoxifeno

19.59 El paraldehído, un agente sedante e hipnótico, se prepara al tratar el acetaldehído con un catalizador ácido. Proponga un mecanismo para la reacción.

$3\ CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$ $\xrightarrow[\text{catalizador}]{H^+}$ 2,4,6-trimetil-1,3,5-trioxano (H_3C, CH_3, CH_3; O, O, O)

Paraldehído

19.60 La reacción de Meerwein-Ponndorf-Verley involucra la reducción de una cetona cuando se trata con un exceso de triisopropóxido de aluminio $[(CH_3)_2CHO]_3Al$. El mecanismo del proceso está muy relacionado con la reacción de Cannizzaro en la que un ion hidruro actúa como un grupo saliente. Proponga un mecanismo.

$$\text{Ciclohexanona} \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ [(CH_3)_2CHO]_3Al} \text{Ciclohexanol} + CH_3COCH_3$$

19.61 Proponga un mecanismo para explicar la formación de 3,5-dimetilpirazol a partir de la hidracina y la 2,4-pentanodiona. Observe cuidadosamente para ver qué le ha sucedido a cada carbono de los grupos carbonilo al pasar de la materia prima al producto.

$$CH_3COCH_2COCH_3 \xrightarrow[H^+]{H_2NNH_2} \text{3,5-Dimetilpirazol}$$

2,4-Pentanodiona **3,5-Dimetilpirazol**

19.62 Con base en su respuesta al problema 19.61, proponga un mecanismo para la formación de 3,5-dimetilisoxazol a partir de la hidroxilamina y la 2,4-pentanodiona.

3,5-Dimetilisoxazol

19.63 Los alquenos trans se convierten en sus isómeros cis y viceversa en una epoxidación seguida por el tratamiento del epóxido con trifenilfosfina. Proponga un mecanismo para la reacción epóxido → alqueno.

$$RCH{=}CHR' \text{ (trans)} \xrightarrow{RCO_3H} \text{epóxido} \xrightarrow{(Ph)_3P} RCH{=}CHR' \text{ (cis)} + (Ph)_3P{=}O$$

19.64 Cuando se trata una cetona α,β-insaturada con peróxido de hidrógeno básico acuoso se obtiene una epoxicetona. La reacción es específica para cetonas insaturadas; los enlaces dobles aislados de alqueno no reaccionan. Proponga un mecanismo.

$$\text{2-Ciclohexenona} \xrightarrow[NaOH,\ H_2O]{H_2O_2} \text{epoxicetona}$$

19.65 Una de las rutas biológicas por las cuales se convierte una amina en una cetona involucra dos pasos: (1) la oxidación de la amina por NAD^+ para dar una imina, y (2) la hidrólisis de la imina para dar una cetona más amoniaco. Por ejemplo, el glutamato se convierte en α-cetoglutarato por este proceso. Muestre la estructura de la imina intermediaria y proponga un mecanismo para ambos pasos.

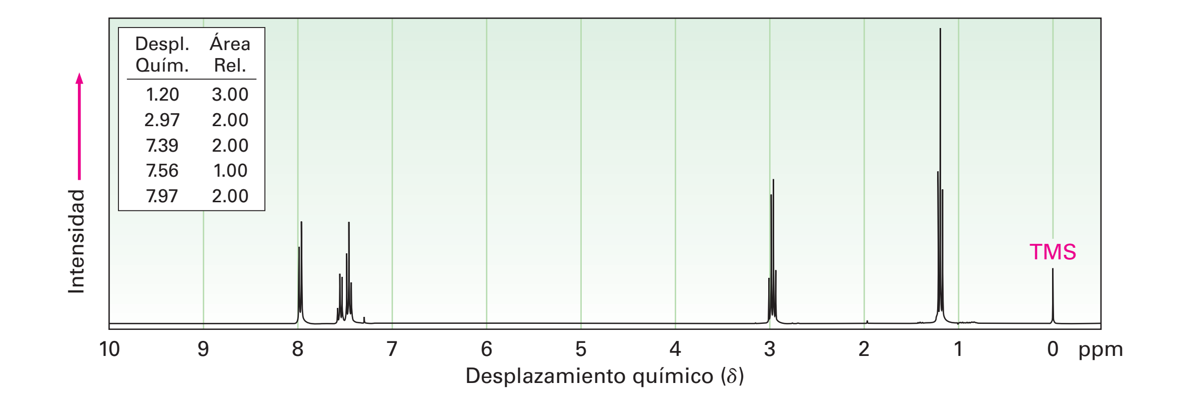
$$^-O_2C\text{-}CH_2CH_2\text{-}CH(\overset{+}{N}H_3)\text{-}CO_2^- \xrightarrow{NAD^+} \text{Imina} \xrightarrow{H_2O} {^-O_2C}\text{-}CH_2CH_2\text{-}C(=O)\text{-}CO_2^- + NH_3$$

Glutamato **α-Cetoglutarato**

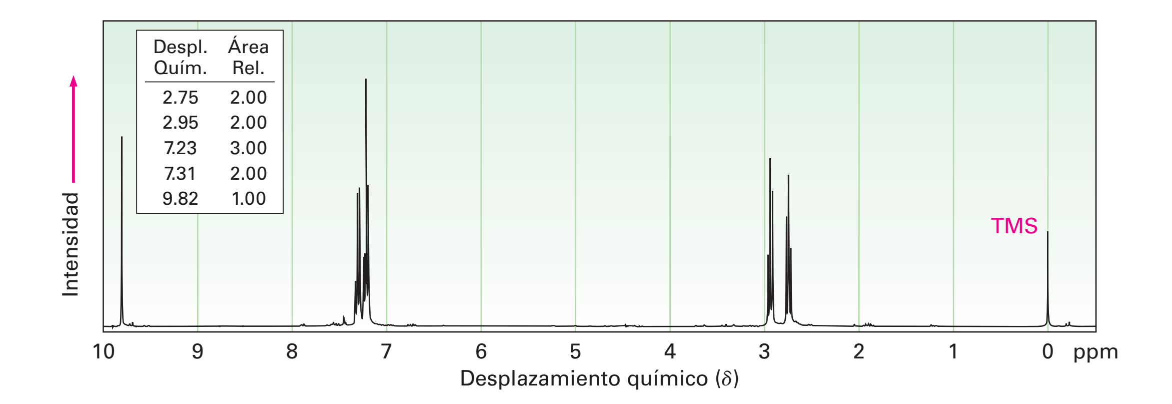
19.66 El compuesto **A**, MM = 86, muestra una absorción en IR en 1730 cm^{-1} y un espectro de ^{1}H-RMN muy sencillo con señales en 9.7 δ (1H, singulete) y 1.2 δ (9H, singulete). Proponga una estructura para **A**.

19.67 El compuesto **B** es isomérico con **A** (problema 19.63) y muestra un pico de IR en 1715 cm^{-1}. El espectro de ^{1}H-RMN de **B** tiene picos en 2.4 δ (1 H, septeto, J = 7 Hz), 2.1 δ (3 H, singulete) y 1.2 δ (6 H, doblete, J = 7 Hz). ¿Cuál es la estructura de **B**?

19.68 El espectro de ^{1}H-RMN mostrado es el de un compuesto con la fórmula $C_9H_{10}O$. ¿Cuántos enlaces dobles y/o anillos contiene este compuesto? Si el compuesto desconocido tiene una absorción IR en 1690 cm^{-1}, ¿cuál es su estructura probable?

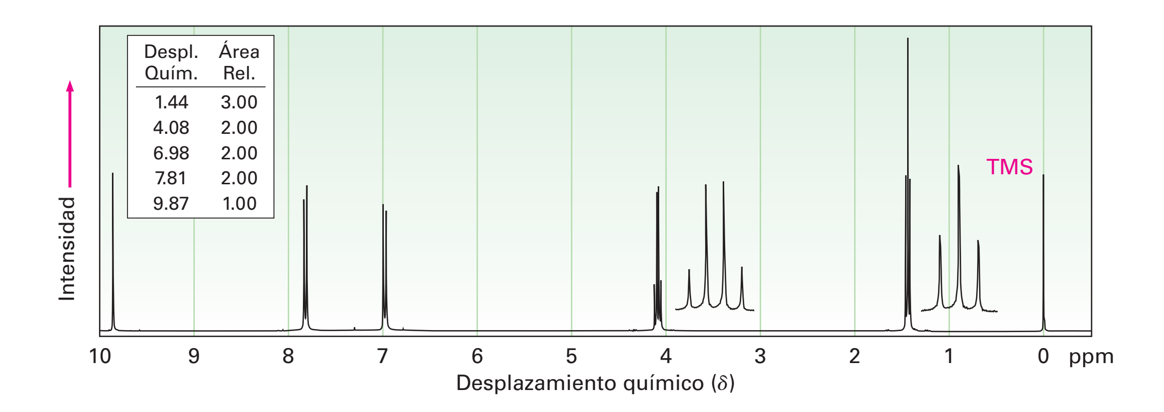


19.69 El espectro de ^{1}H-RMN mostrado es el de un compuesto isomérico con el del problema 19.68. Este isómero tiene una absorción en IR en 1730 cm^{-1}. Proponga una estructura. [*Nota*: los protones del aldehído (CHO) con frecuencia muestran constantes de acoplamiento bajas con los hidrógenos adyacentes, así que el desdoblamiento de las señales del aldehído no es siempre aparente.]

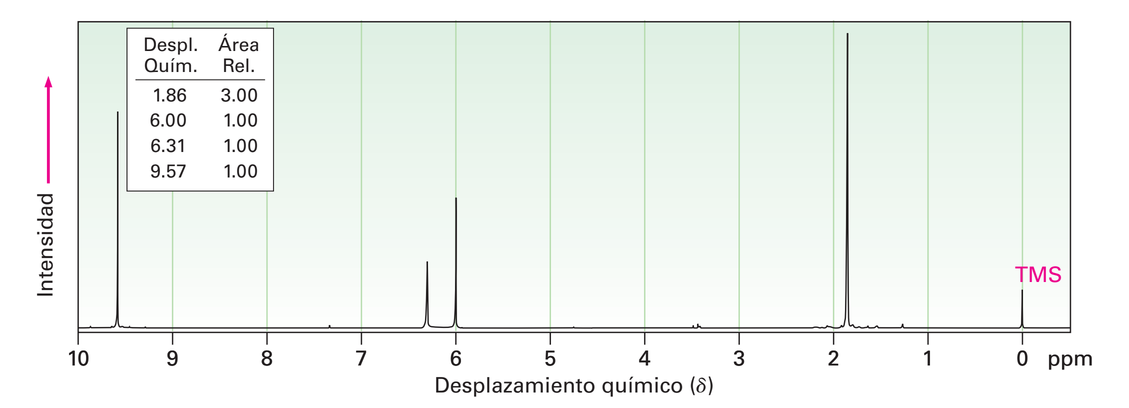


19.70 Proponga estructuras para las cetonas o los aldehídos que tengan los siguientes espectros de ^{1}H-RMN:

(a) $C_9H_{10}O_2$
IR: 1695 cm^{-1}

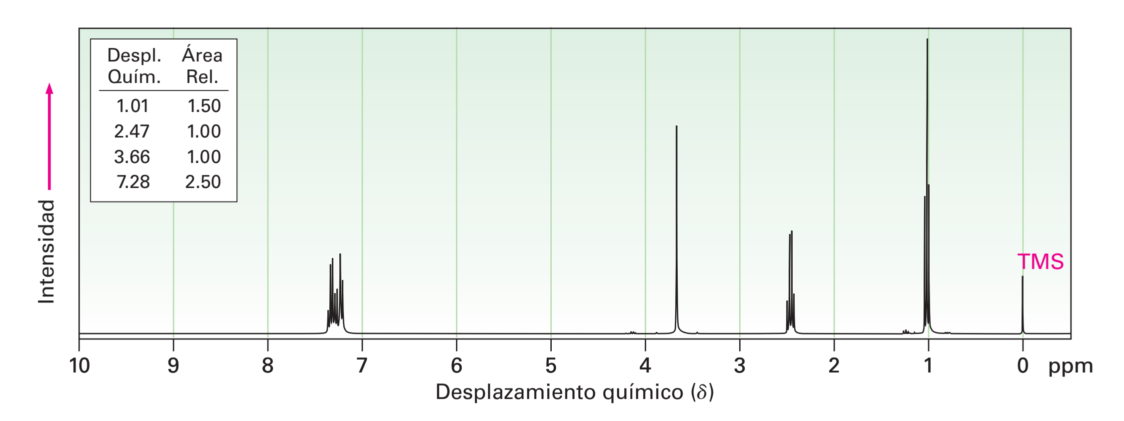


(b) C_4H_6O
IR: 1690 cm^{-1}

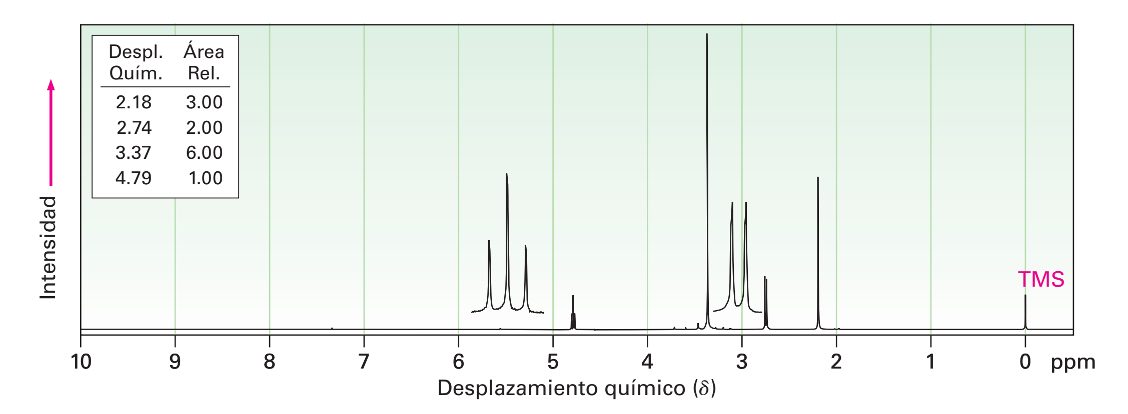


19.71 Proponga estructuras para las cetonas o los aldehídos que tengan los siguientes espectros de ¹H-RMN:

(a) $C_{10}H_{12}O$
IR: 1710 cm^{-1}



(b) $C_6H_{12}O_3$
IR: 1715 cm^{-1}



19.72 Las aminas primarias reaccionan con ésteres para producir amidas: $RCO_2R' + R''NH_2 \rightarrow RCONHR'' + R'OH$. Proponga un mecanismo para la siguiente reacción de un éster α,β-insaturado.

OCH_3, O, O, OCH_3 + CH_3NH_2 ⟶ CH_3, N, O, H_3C, CO_2CH_3 + CH_3OH

19.73 Cuando se disuelven cristales de α-glucosa pura en agua, ocurre lentamente la isomerización para producir β-glucosa. Proponga un mecanismo para la isomerización.

CH_2OH, HO, HO, O, H, OH, OH ⇌ CH_2OH, HO, HO, O, OH, OH, H

α-Glucosa **β-Glucosa**

19.74 Cuando la glucosa (problema 19.73) se trata con $NaBH_4$, ocurre una reacción para producir *sorbitol*, un polialcohol utilizado comúnmente como un aditivo alimenticio. Muestre cómo ocurre esta reducción.

Glucosa $\xrightarrow[H_2O]{NaBH_4}$ $HOCH_2CH(OH)CH(OH)CH(OH)CH(OH)CH_2OH$

Glucosa **Sorbitol**

19.75 La reacción de Wharton convierte una cetona epoxi en un alcohol alílico por reacción con hidracina. Proponga un mecanismo. (*Sugerencia*: revise la reacción de Wolff-Kishner en la sección 19.9.)

$+ \; H_2NNH_2 \xrightarrow[CH_3CO_2H]{CH_3CO_2^- \; ^+Na} \; + \; N_2$

20

La sensación de ardor producido por tocar o comer los chiles se debe a la capsaicina, un derivado del ácido carboxílico llamado amida.

Ácidos carboxílicos y nitrilos

Los **ácidos carboxílicos, RCO_2H**, ocupan una posición central entre los compuestos carbonílicos. No sólo son valiosos por sí mismos, sino que también sirven como materia prima para la preparación de numerosos derivados como los cloruros de ácido, ésteres, amidas y tioésteres. Además, los ácidos carboxílicos están presentes en la mayoría de las rutas biológicas.

R–C(=O)–OH

Ácido carboxílico

R–C(=O)–Cl	R–C(=O)–OR′	R–C(=O)–NH$_2$	R–C(=O)–SR′
Cloruro ácido	**Éster**	**Amida**	**Tioéster**

En la naturaleza se encuentran muchos ácidos carboxílicos: el ácido acético, CH_3CO_2H, es el compuesto orgánico principal del vinagre; el ácido butanoico, $CH_3CH_2CH_2CO_2H$, es el responsable del olor rancio de la mantequilla agria; y el ácido hexanoico (ácido caproico), $CH_3(CH_2)_4CO_2H$, es el responsable del aroma inconfundible de las cabras y de los calcetines de gimnasia sucios (el nombre proviene del latín *caper*, que significa “cabra”). Otros ejemplos son el ácido cólico, un componente principal de la bilis humana, y los ácidos alifáticos de cadena larga como el ácido palmítico, $CH_3(CH_2)_{14}CO_2H$, un precursor biológico de las grasas y de los aceites vegetales.

HO, CH_3, H, CO_2H, CH_3, H, H, H, HO, H, H, H, OH

Ácido cólico

En el mundo se producen al año aproximadamente 5 millones de toneladas métricas de ácido acético para una gran variedad de propósitos, que incluyen la preparación del polímero acetato de vinilo utilizado en pinturas y en adhesivos. Alrededor del 20% del ácido acético sintetizado industrialmente se obtiene por la oxidación del acetaldehído. La mayor parte del 80% restante se prepara por la reacción del metanol con monóxido de carbono, en presencia de un catalizador de rodio.

$$CH_3OH + CO \xrightarrow{\text{Rh catalizador}} H_3C{-}C({=}O){-}OH$$

¿Por qué este capítulo? Los ácidos carboxílicos están presentes en muchos procesos industriales y en la mayoría de las rutas biológicas, y son las materias primas a partir de las cuales se preparan otros derivados acílicos; por lo tanto, la comprensión de sus propiedades y reacciones es fundamental para entender la química orgánica. En este capítulo veremos los ácidos y los nitrilos ($RC{\equiv}N$), compuestos muy relacionados. En el siguiente capítulo veremos los derivados de acilo.

20.1 Nomenclatura de ácidos carboxílicos y nitrilos

Ácidos carboxílicos, RCO_2H

Los ácidos carboxílicos sencillos derivados a partir de alcanos de cadena abierta se nombran sistemáticamente reemplazando la terminación *-o* del nombre del alcano correspondiente por la terminación *-oico,* y se antepone la palabra *ácido*; se numera C1 el átomo de carbono del $-CO_2H$.

CH_3CH_2COOH — **Ácido propanoico**

$CH_3CH(CH_3)CH_2CH_2COOH$ (C5 4 3 2 1) — **Ácido 4-metilpentanoico**

$HOOCCH_2CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2COOH$ (C1 2 3 4 5 6 7 8) — **Ácido 3-etil-6-metiloctanodioico**

Los compuestos que tienen un grupo $-CO_2H$ unido al anillo se nombran utilizando el sufijo *-carboxílico* y se antepone la palabra *ácido*. En este sistema el carbono del CO_2H está unido al C1 y no se numera; como sustituyente, al grupo CO_2H se le llama **grupo carboxilo**.

Ácido *trans*-4-hidroxiciclohexancarboxílico

Ácido 1-ciclopentencarboxílico

Debido a que muchos ácidos carboxílicos estaban entre los primeros compuestos orgánicos que se aislaron y purificaron, existe un gran número de nombres comunes (tabla 20.1) en particular, los bioquímicos hacen uso frecuente de estos nombres. En este libro utilizaremos los nombres sistemáticos, con unas cuantas excepciones, tales como el ácido fórmico (metanoico) y el ácido acético (etanoico), cuyos nombres son

aceptados por la IUPAC, y son tan bien conocidos que no tiene sentido referirse a ellos de otra manera.

En la tabla 20.1 también están enlistados los nombres comunes utilizados para los grupos acilo $\left(R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\right)$ derivados a partir de los ácidos correspondientes. A excepción de los primeros ocho compuestos que se encuentran en la parte superior de la tabla 20.1, los nombres cambian su terminación *-ico* u *-oico* del *ácido* por *-oílo*.

Tabla 20.1 Nombres comunes de algunos ácidos carboxílicos y grupos acilo

Estructura	Nombre	Grupo acilo
HCO_2H	Fórmico	Formilo
CH_3CO_2H	Acético	Acetilo
$CH_3CH_2CO_2H$	Propiónico	Propionilo
$CH_3CH_2CH_2CO_2H$	Butírico	Butirilo
HO_2CCO_2H	Oxálico	Oxialilo
$HO_2CCH_2CO_2H$	Malónico	Malonilo
$HO_2CCH_2CH_2CO_2H$	Succínico	Succinilo
$HO_2CCH_2CH_2CH_2CO_2H$	Glutárico	Glutarilo
$HO_2CCH_2CH_2CH_2CH_2CO_2H$	Adípico	Adipoílo
$H_2C{=}CHCO_2H$	Acrílico	Acriloílo
$HO_2CCH{=}CHCO_2H$	Maleico (cis)	Maleoílo
	Fumárico (trans)	Fumaroílo
$HOCH_2CO_2H$	Glicólico	Glicoloílo
$CH_3\overset{OH}{\overset{\vert}{C}}HCO_2H$	Láctico	Lactoílo
$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CO_2H$	Pirúvico	Piruvoílo
$HOCH_2\overset{OH}{\overset{\vert}{C}}HCO_2H$	Glicérico	Gliceroílo
$HO_2C\overset{OH}{\overset{\vert}{C}}HCH_2CO_2H$	Málico	Maloílo
$HO_2C\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CO_2H$	Oxaloacético	Oxaloacetilo
C_6H_5–CO_2H (anillo bencénico)	Benzoico	Benzoílo
$C_6H_4(CO_2H)_2$ (anillo bencénico, CO_2H / CO_2H)	Ftálico	Ftaloílo

Nitrilos, RC≡N

Los compuestos que contienen el grupo funcional −C≡N se llaman **nitrilos** y experimentan alguna química similar a la de los ácidos carboxílicos. Los nitrilos sencillos de cadena abierta se nombran añadiendo *-nitrilo* como un sufijo al nombre del alcano, numerando el carbono del nitrilo como C1.

$CH_3CH(CH_3)CH_2CH_2CN$ (5 4 3 2 1) **Metil-4-pentanonitrilo**

Los nitrilos también pueden nombrarse como derivados de los ácidos carboxílicos reemplazando la terminación *-ico* u *-oico* del *ácido* por *-onitrilo*, o reemplazando la terminación *-carboxílico* del *ácido* por *carbonitrilo*. El átomo de carbono del nitrilo está unido al C1 pero no se numera.

$CH_3C{\equiv}N$ — **Acetonitrilo** (a partir de ácido acético)

$C_6H_5C{\equiv}N$ — **Benzonitrilo** (a partir de ácido benzoico)

CN y dos CH_3 sobre un ciclohexano (C1: CN; C2: CH_3, CH_3) — **2,2-Dimetilciclohexancarbonitrilo** (a partir de ácido 2,2-dimetilciclohexancarboxílico)

Si otro derivado del ácido carboxílico está presente en la misma molécula, el prefijo *ciano-* se utiliza para el grupo C≡N.

$CH_3CH(C{\equiv}N)CH_2CH_2COOCH_3$ (5 4 3 2 1) **4-Cianopentanoato de metilo**

Problema 20.1

Dé los nombres de la IUPAC para los compuestos siguientes:

(a) $CH_3CH(CH_3)CH_2COOH$

(b) $CH_3CH(Br)CH_2CH_2COOH$

(c) $CH_3CH_2CH(CO_2H)CH_2CH_2CH_3$

(d) $H_3C(H)C{=}C(H)CH_2CH_2COOH$ (H y H del mismo lado)

(e) $CH_3CH(CH_3)CH_2CH(CN)CH_3$

(f) Ciclopentano con HO_2C y CO_2H en carbonos 1,3, cada uno con H

Problema 20.2

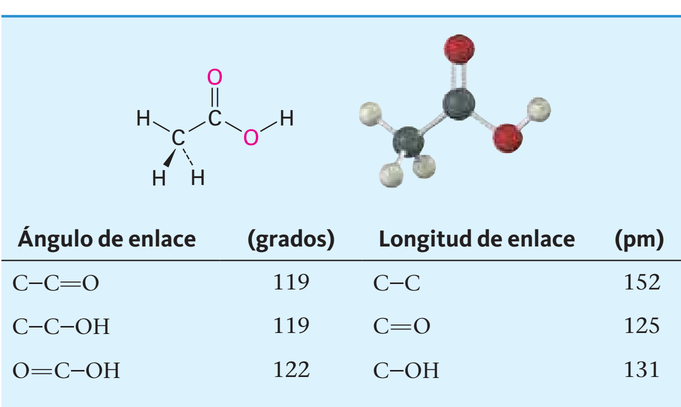
Dibuje las estructuras que correspondan a los siguientes nombres IUPAC:

(a) Ácido 2,3-dimetilhexanoico
(b) Ácido 4-metilpentanoico
(c) Ácido *trans*-1,2-ciclobutanodicarboxílico
(d) Ácido *o*-hidroxibenzoico
(e) Ácido (9*Z*,12*Z*)-9,12-octadecadienoico
(f) 2-Pentenonitrilo

20.2 Estructura y propiedades de los ácidos carboxílicos

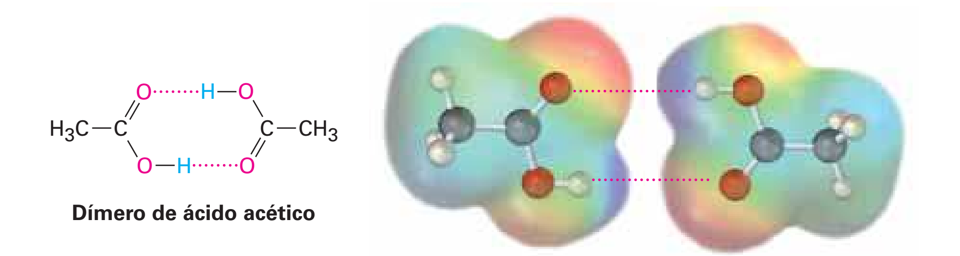
Los ácidos carboxílicos son similares en varios aspectos a las cetonas y a los alcoholes. Al igual que las cetonas, el carbono del grupo carboxilo tiene hibridación sp^2 y, por lo tanto, los grupos ácido carboxílico son planos con ángulos de enlace del C−C=O y del O=C−O de aproximadamente 120° (tabla 20.2).

Tabla 20.2 Parámetros físicos del ácido acético



Ángulo de enlace	(grados)	Longitud de enlace	(pm)
C−C=O	119	C−C	152
C−C−OH	119	C=O	125
O=C−OH	122	C−OH	131

Al igual que los alcoholes, los ácidos carboxílicos están fuertemente asociados debido al puente de hidrógeno. La mayor parte de los ácidos carboxílicos existen como dímeros cíclicos unidos entre sí por dos puentes de hidrógeno. Este fuerte puente de hidrógeno tiene un efecto notable en los puntos de ebullición, haciendo que los ácidos carboxílicos tengan puntos de ebullición superiores a los de los alcoholes correspondientes. Por ejemplo, el ácido acético tiene un punto de ebullición de 117.9 °C, contra 78.3 °C del etanol, aun cuando ambos compuestos tienen dos carbonos.



Dímero de ácido acético

La propiedad más evidente de los ácidos carboxílicos está implícita en su nombre: los ácidos carboxílicos son *ácidos*, por lo tanto, reaccionan con bases como NaOH y $NaHCO_3$ para dar sales metálicas de carboxilato, $RCO_2^-\ M^+$. Los ácidos carboxílicos con más de seis carbonos sólo son ligeramente solubles en agua, pero las sales de los metales alcalinos de los ácidos carboxílicos con frecuencia tienen una alta solubilidad en agua. De hecho, con frecuencia es posible purificar un ácido por extracción de su sal en una base acuosa, reacidificándolo y extrayendo nuevamente el ácido puro en un disolvente orgánico.

$$RC(=O)OH + NaOH \xrightarrow{H_2O} RC(=O)O^-\ Na^+ + H_2O$$

Ácido carboxílico (insoluble en agua) — **Sal de ácido carboxílico (soluble en agua)**

Al igual que otros ácidos de Brønsted-Lowry discutidos en la **sección 2.7**, los ácidos carboxílicos se disocian ligeramente en una disolución acuosa diluida para dar H_3O^+ y los aniones carboxilato correspondientes, RCO_2^-, y el grado de disociación está dado por la constante de acidez, K_a.

$$RCOOH + H_2O \rightleftharpoons RCOO^- + H_3O^+$$

$$K_a = \frac{[RCO_2^-][H_3O^+]}{[RCO_2H]} \quad \text{y} \quad pK_a = -\log K_a$$

En la tabla 20.3 se da una lista de los valores de la K_a de varios ácidos carboxílicos. Para la mayor parte, K_a es aproximadamente de 10^{-4} a 10^{-5}. Por ejemplo, el ácido acético tiene una $K_a = 1.75 \times 10^{-5}$, lo cual corresponde a un pK_a de 4.76. En términos prácticos, un valor de K_a cercano a 10^{-5} significa que sólo están disociadas alrededor de 0.1% de las moléculas en una disolución 0.1 M, en comparación con el 100% de disociación encontrada en los ácidos minerales fuertes como el HCl.

Tabla 20.3 Acidez de algunos ácidos carboxílicos

Estructura	K_a	pK_a	
CF_3CO_2H	0.59	0.23	Ácido fuerte ↑
HCO_2H	1.77×10^{-4}	3.75	
$HOCH_2CO_2H$	1.5×10^{-4}	3.84	
$C_6H_5CO_2H$	6.46×10^{-5}	4.19	
$H_2C{=}CHCO_2H$	5.6×10^{-5}	4.25	
CH_3CO_2H	1.75×10^{-5}	4.76	
$CH_3CH_2CO_2H$	1.34×10^{-5}	4.87	
CH_3CH_2OH (etanol)	(1.00×10^{-16})	(16.00)	Ácido débil

Aunque son mucho más débiles que los ácidos minerales, los ácidos carboxílicos son, sin embargo, ácidos mucho más fuertes que los alcoholes y fenoles. Por ejemplo, la K_a del etanol es aproximadamente de 10^{-16}, lo que lo hace un ácido más débil que el ácido acético por un factor de 10^{11}.

CH_3CH_2OH	Fenol (C_6H_5OH)	CH_3COH (C=O)	HCl
pK_a = 16	**pK_a = 9.89**	**pK_a = 4.76**	**pK_a = –7**

Acidez →

¿Por qué los ácidos carboxílicos son mucho más ácidos que los alcoholes aun cuando ambos contienen grupos –OH? Un alcohol se disocia para dar un ion alcóxido, en

el que la carga negativa se localiza en un solo átomo electronegativo; sin embargo, un ácido carboxílico da un ion carboxilato, en el que la carga negativa está deslocalizada sobre *dos* átomos de oxígeno equivalentes **(figura 20.1)**. En términos de resonancia **(sección 2.4)**, un ion carboxilato es un híbrido de resonancia estabilizado de dos estructuras equivalentes. Dado que un ion carboxilato es más estable que un ion alcóxido, es menor en energía y está más favorecido en el equilibrio de disociación.

Figura 20.1 Un ion alcóxido tiene su carga localizada en un átomo de oxígeno y es menos estable, mientras que un ion carboxilato tiene la carga dispersa equitativamente sobre ambos oxígenos y, por lo tanto, es más estable.

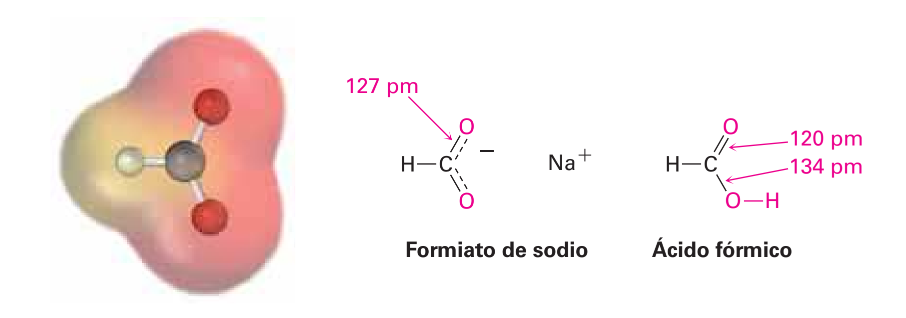
$CH_3CH_2OH \xrightleftharpoons{H_2O} H_3O^+ + CH_3CH_2O^-$

Etanol — **Ion etóxido (carga localizada)**

$CH_3COOH \xrightleftharpoons{H_2O} H_3O^+ + CH_3COO^-$

Ácido acético — **Ion acetato (carga deslocalizada)**

La evidencia experimental para la equivalencia de los dos oxígenos del carboxilato proviene de los estudios cristalográficos de rayos X en el formiato de sodio. Ambos enlaces carbono–oxígeno son de 127 pm de longitud, un valor intermedio entre el enlace C−O (120 pm) y el enlace C=O (134 pm) del ácido fórmico. Un mapa de potencial electrostático del ion formiato también muestra cómo la carga negativa (rojo) está dispersa equitativamente sobre ambos oxígenos.



Problema 20.3

Suponga que tiene un mezcla de naftaleno y ácido benzoico que quiere separar. ¿Cómo podría tomar ventaja de la acidez de un componente en la mezcla para efectuar una separación?

Problema 20.4

La K_a para el ácido dicloroacético es de 3.32×10^{-2}. ¿Aproximadamente qué porcentaje del ácido se disocia en una disolución acuosa 0.10 M?

20.3 Ácidos biológicos y la ecuación de Henderson-Hasselbalch

En una disolución ácida con pH bajo, un ácido carboxílico no se disocia en absoluto y existe totalmente como RCO_2H. En una disolución básica con pH alto, un ácido carboxílico se disocia por completo y existe totalmente como RCO_2^-. Sin embargo, en las células vivas el pH no es ácido ni básico, pero en cambio está amortiguado a un pH casi neutro —en los humanos a pH = 7.3, un valor con frecuencia referido como *pH fisiológico*—. Entonces, ¿en qué forma existen los ácidos carboxílicos dentro de las células? La pregunta es importante para comprender los catalizadores ácidos que se encuentran con frecuencia en las reacciones biológicas.

Si se conoce el valor del pK_a de un ácido dado y el pH del medio, los porcentajes de las formas disociadas y no disociadas pueden calcularse utilizando la llamada **ecuación de Henderson-Hasselbalch**.

Para cualquier ácido HA, tenemos

$$\begin{aligned} pK_a &= -\log \frac{[H_3O^+][A^-]}{[HA]} = -\log [H_3O^+] - \log \frac{[A^-]}{[HA]} \\ &= pH - \log \frac{[A^-]}{[HA]} \end{aligned}$$

la cual puede rearreglarse para dar

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]} \qquad \textbf{Ecuación de Henderson-Hasselbalch}$$

$$\text{entonces} \quad \log \frac{[A^-]}{[HA]} = pH - pK_a$$

Esta ecuación indica que el logaritmo de la concentración del ácido disociado $[A^-]$ dividido entre la concentración del ácido no disociado [HA] es igual al pH de la disolución menos el pK_a del ácido. Por lo tanto, si conocemos el pH de la disolución y el pK_a del ácido, podemos calcular la relación de $[A^-]$ a [HA]. Además, cuando pH = pK_a, las dos formas HA y A^- están presentes en cantidades iguales debido a que log 1 = 0.

Como un ejemplo de cómo utilizar la ecuación de Henderson-Hasselbalch, encontremos qué especies están presentes en una disolución 0.0010 M de ácido acético en

pH = 7.3. De acuerdo con la tabla 20.3, el pK_a del ácido acético es de 4.76. A partir de la ecuación de Henderson-Hasselbalch, tenemos

$$\log \frac{[A^-]}{[HA]} = pH - pK_a = 7.3 - 4.76 = 2.54$$

$$\frac{[A^-]}{[HA]} = \text{antilog}(2.54) = 3.5 \times 10^2 \quad \text{entonces} \quad [A^-] = (3.5 \times 10^2)\,[HA]$$

Además, sabemos que

$$[A^-] + [HA] = 0.0010\ M$$

Resolviendo las dos ecuaciones simultáneas, $[A^-] = 0.0010$ M y $[HA] = 3 \times 10^{-6}$ M. En otras palabras, en un pH fisiológico de 7.3, esencialmente el 100% de las moléculas del ácido acético en una disolución 0.0010 M se disocian al ion acetato.

Lo que es válido para el ácido acético también lo es para otros ácidos carboxílicos: en el pH fisiológico que existe dentro de las células, los ácidos carboxílicos están completamente disociados. Para reflejar este hecho, siempre nos referiremos a los ácidos carboxílicos celulares por el nombre de su anión: acetato, lactato, citrato y así sucesivamente, en vez de ácido acético, ácido láctico y ácido cítrico.

Problema 20.5

Calcule los porcentajes de las formas disociadas y no disociadas presentes en las siguientes disoluciones:

(a) Ácido glicólico 0.0010 M ($HOCH_2CO_2H$; pK_a = 3.83) a pH = 4.50

(b) Ácido propanoico 0.0020 M (pK_a = 4.87) a pH = 5.30

20.4 Efectos de los sustituyentes sobre la acidez

La lista de los valores de pK_a mostrada previamente en la tabla 20.3 indica que existen diferencias sustanciales en la acidez de un ácido carboxílico a otro. Por ejemplo, el ácido trifluoroacético (K_a=0.59) es 33,000 veces más fuerte que el ácido acético (K_a=1.75 × 10^{-5}). ¿Cómo se pueden explicar tales diferencias?

Debido a que la disociación de un ácido carboxílico es un proceso en equilibrio, cualquier factor que estabilice el anión carboxilato, en relación con el ácido carboxílico no disociado, dirigirá el equilibrio hacia una disociación incrementada y resultará en un incremento de la acidez. Por ejemplo, la atracción de tres electrones de los átomos de flúor deslocaliza la carga negativa en el anión trifluoroacetato, estabilizando el ion y aumentando la acidez del CF_3CO_2H. De la misma manera, el ácido glicólico ($HOCH_2CO_2H$; pK_a = 3.83) es más fuerte que el ácido acético, debido al efecto de atracción del electrón del átomo de oxígeno electronegativo.

Debido a que los efectos inductivos operan a través de los enlaces σ y son dependientes de la distancia, el efecto de la sustitución del halógeno disminuye a medida que el sustituyente se aleja del carboxilo. Por lo tanto, el ácido 2-clorobutanoico tiene un pK_a = 2.86, el ácido 3-clorobutanoico tiene un pK_a = 4.05 y el ácido 4-clorobutanoico tiene un pK_a = 4.52, similar al del ácido butanoico.

$ClCH_2CH_2CH_2COOH$ — pK_a = 4.52
$CH_3CH(Cl)CH_2COOH$ — pK_a = 4.05
$CH_3CH_2CH(Cl)COOH$ — pK_a = 2.86

Acidez →

Los efectos de los sustituyentes sobre la acidez también se encuentran en los ácidos benzoicos sustituidos. Durante la discusión de la sustitución electrofílica aromática en la **sección 16.5** vimos que los sustituyentes en el anillo aromático afectan dramáticamente la reactividad. Los anillos aromáticos con grupos donadores de electrones se activan frente a la sustitución electrofílica y los anillos aromáticos con grupos atractores de electrones se desactivan. Se observan exactamente los mismos efectos en la acidez de los ácidos benzoicos sustituidos (tabla 20.4).

Tabla 20.4 Efectos de los sustituyentes en la acidez de los ácidos benzoicos *p*-sustituidos

(Y–C₆H₄–COOH)

	Y	$K_a \times 10^{-5}$	pK_a	
Ácido fuerte	$-NO_2$	39	3.41	
	$-CN$	28	3.55	
	$-CHO$	18	3.75	Grupos desactivadores
	$-Br$	11	3.96	
	$-Cl$	10	4.0	
	$-H$	6.46	4.19	
	$-CH_3$	4.3	4.34	
	$-OCH_3$	3.5	4.46	Grupos activadores
Ácido débil	$-OH$	3.3	4.48	

Como muestra la tabla 20.4, un grupo atractor de electrones (desactivador) como el grupo nitro aumenta la acidez estabilizando el anión carboxilato, y un grupo donador de electrones (activador) como el grupo metoxi disminuye la acidez desestabilizando el anión carboxilato.

Ácido *p*-metoxibenzoico (pK_a = 4.46) — Ácido benzoico (pK_a = 4.19) — Ácido *p*-nitrobenzoico (pK_a = 3.41)

Acidez →

Debido a que es mucho más sencillo medir la acidez de un ácido benzoico sustituido que determinar la reactividad relativa de un anillo aromático frente a la sustitución electrofílica, la correlación entre los dos efectos es útil para pronosticar la reactividad. Si queremos conocer el efecto de cierto sustituyente en la reactividad electrofílica, podemos simplemente encontrar la acidez del ácido benzoico correspondiente. El ejemplo resuelto 20.1 ilustra esto.

Encontrar el K_a de este ácido . . .

. . . nos permite predecir la reactividad de este benceno sustituido ante el ataque electrofílico.

Ejemplo resuelto 20.1

Predicción del efecto de un sustituyente en la reactividad de un anillo aromático frente a la sustitución electrofílica

El pK_a del ácido *p*-(trifluorometil)benzoico es de 3.6. ¿El sustituyente trifluorometilo es un grupo activador o desactivador en la sustitución electrofílica aromática?

Estrategia

Decida si el ácido *p*-(trifluorometil)benzoico es más fuerte o más débil que el ácido benzoico. Un sustituyente que hace más fuerte al ácido es un grupo desactivador debido a que atrae electrones, y un sustituyente que hace más débil al ácido es un grupo activador debido a que dona electrones.

Solución

Un p*K*a de 3.6 significa que el ácido *p*-(trifluorometil)benzoico es más fuerte que el ácido benzoico, cuyo p*K*a es de 4.19; por lo tanto, el sustituyente trifluorometilo favorece la disociación ayudando a estabilizar la carga negativa; en consecuencia, el trifluorometilo debe ser un grupo desactivador atractor de electrones.

Problema 20.6

¿Cuál esperaría que sea un ácido más fuerte, el ácido láctico que se encuentra en los músculos cansados o el ácido acético? Explique.

$CH_3CH(OH)COOH$ **Ácido láctico**

Problema 20.7

Los ácidos dicarboxílicos tienen dos constantes de disociación, una para la disociación inicial en el monoanión y otra para la segunda disociación en un dianión. Para el ácido oxálico, $HO_2C{-}CO_2H$, la primera constante de ionización tiene un $pK_{a1} = 1.2$ y la segunda constante de ionización tiene un $pK_{a2} = 4.2$. ¿Por qué el segundo grupo carboxilo es muchísimo menos ácido que el primero?

Problema 20.8

El pK_a del ácido *p*-ciclopropilbenzoico es de 4.45. ¿Es probable que el ciclopropilbenceno sea más reactivo o menos reactivo que el benceno frente a la bromación electrofílica? Explique.

Problema 20.9

Clasifique los siguientes compuestos en orden creciente de acidez. No consulte una tabla de información de pK_a para ayudarse a responder.

(a) Ácido benzoico, ácido *p*-metilbenzoico, ácido *p*-clorobenzoico

(b) Ácido *p*-nitrobenzoico, ácido acético, ácido benzoico

20.5 Preparación de ácidos carboxílicos

Repasemos brevemente algunos de los métodos para preparar ácidos carboxílicos que hemos visto en capítulos anteriores.

- La oxidación de un alquilbenceno sustituido con $KMnO_4$ o $Na_2Cr_2O_7$ da un ácido benzoico sustituido **(sección 16.9)**. Los grupos alquilo primarios y secundarios pueden oxidarse, pero los terciarios no son afectados.

$$O_2N\text{–}C_6H_4\text{–}CH_3 \xrightarrow[H_2O,\ 95\ °C]{KMnO_4} O_2N\text{–}C_6H_4\text{–}COOH$$

_p_-Nitrotolueno → **Ácido _p_-nitrobenzoico (88%)**

- La oxidación de un alcohol primario o de un aldehído produce un ácido carboxílico **(secciones 17.7 y 19.3)**. Con frecuencia los alcoholes primarios se oxidan con CrO_3 en ácido acuoso, y los aldehídos se oxidan en forma similar.

$$CH_3CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2OH \xrightarrow[H_3O^+]{CrO_3} CH_3CH(CH_3)CH_2CH_2COOH$$

4-Metil-1-pentanol → **Ácido 4-metilpentanoico**

$$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CHO \xrightarrow[H_3O^+]{CrO_3} CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2COOH$$

Hexanal → **Ácido hexanoico**

Hidrólisis de nitrilos

Los ácidos carboxílicos pueden prepararse a partir de nitrilos por la reacción con una base o un ácido acuoso caliente por un mecanismo que veremos en la **sección 20.7**. Dado que los nitrilos se preparan por lo general por la reacción S_N2 de un halogenuro de alquilo primario o secundario con CN^-, la secuencia de dos pasos del desplazamiento del cianuro seguida por la hidrólisis del nitrilo es una buena manera de preparar un ácido carboxílico a partir de un halogenuro de alquilo ($RBr \rightarrow RC\equiv N \rightarrow RCO_2H$). Observe que el ácido producido tiene un carbono más que el halogenuro de alquilo

inicial. Un ejemplo ocurre en la síntesis comercial del ibuprofeno, un fármaco antiinflamatorio no esteroidal. (Véase *Una mirada más profunda* del capítulo 15.)

Cl H
C
CH3
NaCN
H C N
C
CH3
1. NaOH, H_2O
2. H_3O^+
O
H C—OH
C
CH3

Ibuprofeno

Carboxilación de reactivos de Grignard

Otro método para la preparación de los ácidos carboxílicos es por medio de la reacción de un reactivo de Grignard con CO_2 para producir un carboxilato metálico, seguida por la protonación para dar un ácido carboxílico. Esta reacción de **carboxilación** por lo general se realiza burbujeando una corriente de gas de CO_2 seco a través de una disolución del reactivo de Grignard. El halogenuro de organomagnesio se adiciona al enlace C=O del dióxido de carbono en una reacción típica de adición nucleofílica al carbonilo y la protonación del carboxilato por la adición de HCl acuoso en un paso separado da el ácido carboxílico libre. Por ejemplo:

MgBr O=C=O → [C(=O)O⁻ ⁺MgBr] H_3O^+ → C(=O)OH

Bromuro de fenilmagnesio

Ácido benzoico

Por supuesto, no existen reactivos de Grignard dentro de las células vivas, pero existen otros tipos de carbaniones estabilizados que con frecuencia se carboxilan. Por ejemplo, uno de los pasos iniciales en la biosíntesis de ácidos grasos involucra la formación de un carbanión a partir de la acetil CoA, seguida por la carboxilación para producir malonil CoA.

CoAS–C(=O)–CH$_2$–H (Acetil CoA) → [CoAS–C(–O$^-$)=CH–H ↔ CoAS–C(=O)–$\ddot{C}$H–H + O=C=O] → CoAS–C(=O)–CH$_2$–C(=O)–O$^-$ (Malonil CoA)

:Base

Acetil CoA

Malonil CoA

Diseño de una ruta de síntesis para un ácido carboxílico

Ejemplo resuelto 20.2

¿Cómo prepararía el ácido fenilacético ($PhCH_2CO_2H$) a partir del bromuro de bencilo ($PhCH_2Br$)?

Estrategia

Hemos visto dos métodos para la preparación de ácidos carboxílicos a partir de halogenuros de alquilo: (1) el desplazamiento del ion cianuro seguido por la hidrólisis y (2) la formación de un reactivo de Grignard seguida por la carboxilación. El primer método involucra una reacción S_N2; por lo tanto, está limitada a utilizarse con halogenuros de alquilo primarios y algunos secundarios. El segundo método involucra la formación de un reactivo de Grignard y, por lo tanto, está limitada a utilizarse con halogenuros orgánicos que no tienen hidrógenos ácidos o grupos funcionales reactivos en cualquier otra parte de la molécula. En el ejemplo presente, cualquier método funcionará bien.

Solución

Bromuro de bencilo ($C_6H_5CH_2Br$) —(Na^+ ^-CN, THF)→ $C_6H_5CH_2C{\equiv}N$ —(H_3O^+)→ Ácido fenilacético ($C_6H_5CH_2COOH$)

Bromuro de bencilo ($C_6H_5CH_2Br$) —(Mg, Éter)→ $C_6H_5CH_2MgBr$ —(1. CO_2; 2. H_3O^+)→ Ácido fenilacético ($C_6H_5CH_2COOH$)

Bromuro de bencilo

Ácido fenilacético

Problema 20.10

¿Cómo prepararía los siguientes ácidos carboxílicos?

(a) $(CH_3)_3CCO_2H$ a partir de $(CH_3)_3CCl$

(b) $CH_3CH_2CH_2CO_2H$ a partir de $CH_3CH_2CH_2Br$

20.6 Reacciones de los ácidos carboxílicos: un repaso

Anteriormente en este capítulo comentamos que los ácidos carboxílicos son similares en varios aspectos a los alcoholes y a las cetonas. Al igual que los alcoholes, los ácidos carboxílicos pueden desprotonarse para dar aniones, los cuales son buenos nucleófilos en las reacciones S_N2. Al igual que las cetonas, los ácidos carboxílicos experimentan

la adición de nucleófilos al grupo carbonilo. Además, los ácidos carboxílicos experimentan otras reacciones características distintas a las de los alcoholes y las cetonas. La **figura 20.2** muestra algunas de las reacciones generales de los ácidos carboxílicos.

Figura 20.2 Algunas reacciones generales de los ácidos carboxílicos.

Las reacciones de los ácidos carboxílicos pueden agruparse en las cuatro categorías indicadas en la figura 20.2. De las cuatro, ya hemos explicado el comportamiento ácido de los ácidos carboxílicos en las **secciones 20.2 a 20.4** y ya se mencionó la reducción cuando se trata el ácido con $LiAlH_4$ en la **sección 17.4**. Las dos categorías restantes son ejemplos de los mecanismos de reacción fundamentales del grupo carbonilo —sustitución nucleofílica en el grupo acilo y la sustitución α— que discutiremos con detalle en los capítulos 21 y 22.

Problema 20.11
¿Cómo podría preparar el 2-feniletanol a partir del bromuro de bencilo? Se necesita más de un paso.

Problema 20.12
¿Cómo podría realizar la siguiente transformación? Se necesita más de un paso.

20.7 Química de los nitrilos

Los nitrilos son análogos a los ácidos carboxílicos ya que ambos tienen un átomo de carbono con tres enlaces a un átomo electronegativo y ambos contienen un enlace π. Por lo tanto, algunas reacciones de los nitrilos y de los ácidos carboxílicos son similares.

Por ejemplo, ambos tipos de compuestos son electrófilos y experimentan reacciones de adición nucleofílica.

R—C≡N

Un nitrilo: tres enlaces con el nitrógeno

R—C(=O)OH

Un ácido: tres enlaces con dos oxígenos

Los nitrilos no se encuentran con frecuencia en los organismos vivos, aunque se conocen varios cientos de ejemplos de su presencia. Por ejemplo, se ha aislado la cianociclina de la bacteria *Streptomyces lavendulae* y se ha encontrado que tiene actividad antimicrobial y antitumoral. Además, se conocen más de 1000 compuestos llamados *glucósidos cianogénicos*. Los glucósidos cianogénicos, que son derivados que se encuentran principalmente en las plantas, contienen un azúcar con un carbono acetal, un oxígeno que está unido a un carbono que comparte el nitrilo (azúcar—O—C—CN). En la hidrólisis con ácido acuoso, se rompe el acetal **(sección 19.10)**, generando una cianohidrina (HO—C—CN), la cual desprende el cianuro de hidrógeno. Se piensa que la función principal de los glucósidos cianogénicos es proteger a la planta al envenenar a cualquier animal lo suficientemente torpe como para comerla. Un ejemplo es la lotaustralina de la planta mandioca.

Cianociclina A

Lotaustralina (un glucósido cianogénico)

Preparación de los nitrilos

El método más sencillo de preparación de los nitrilos es la reacción S_N2 del ^-CN con un halogenuro de alquilo primario o secundario, como se explicó en la **sección 20.5**. Otro método para la preparación de nitrilos es por la deshidratación de una amida primaria, $RCONH_2$. Con frecuencia se utiliza para la reacción el cloruro de tionilo, aunque también funcionan otros agentes deshidratantes como el $POCl_3$.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)C(=O)-NH_2 \xrightarrow[80\ °C]{SOCl_2,\ benceno} CH_3CH_2CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)C\equiv N + SO_2 + 2\ HCl$$

2-Etilhexanamida → **2-Etilhexanonitrilo (94%)**

La deshidratación ocurre por la reacción inicial del $SOCl_2$ en el átomo de oxígeno nucleofílico de la amida, seguida por la desprotonación y una reacción de eliminación subsecuente parecida a la E2.

Una amida

Un nitrilo

Ambos métodos para la síntesis de nitrilo —S_N2 por desplazamiento de ^-CN en un halogenuro de alquilo y la deshidratación de amidas—, son útiles, pero es más general la síntesis a partir de amidas debido a que no está limitada por el impedimento estérico.

Reacciones de nitrilos

Al igual que un grupo carbonilo, un grupo nitrilo se polariza fuertemente y tiene un átomo de carbono electrofílico. Por lo tanto, los nitrilos reaccionan con nucleófilos para producir aniones imina con hibridación sp^2 en una reacción análoga a la formación de un ion alcóxido con hibridación sp^3 por la adición nucleofílica a un grupo carbonilo.

Compuesto carbonílico — Productos

Nitrilo — Anión imina — Productos

Algunas de las reacciones más comunes de los nitrilos se muestran en la **figura 20.3**.

Figura 20.3 Algunas reacciones de los nitrilos.

Amida — H_2O → Ácido carboxílico

Nitrilo ($R—C≡N$) — H_2O → Amida; $LiAlH_4$ → Amina; $R'MgX$ → Cetona

Hidrólisis: conversión de nitrilos en ácidos carboxílicos Entre las reacciones más útiles de los nitrilos está su hidrólisis para producir primero una amida y después un ácido carboxílico con amoniaco o una amida. La reacción se produce en cualquiera de las soluciones acuosas ácidas o básicas.

$$R{-}C{\equiv}N \xrightarrow[\text{o NaOH, } H_2O]{H_3O^+} R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}NH_2 \xrightarrow[\text{o NaOH, } H_2O]{H_3O^+} R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}OH + NH_3$$

Un nitrilo — **Una amida** — **Un ácido carboxílico**

Como se muestra en la **figura 20.4**, la hidrólisis de nitrilos catalizada por una base involucra la adición nucleofílica del ion hidróxido al enlace polar $C{\equiv}N$ para dar un anión imina en un proceso similar al de la adición nucleofílica a un enlace polar C=O para dar un anión alcóxido. La protonación da una hidroximina, la cual se tautomeriza a una amida **(sección 9.4)** en un paso similar a la tautomerización de un enol a una cetona. Hidrólisis adicionales dan un ion carboxilato

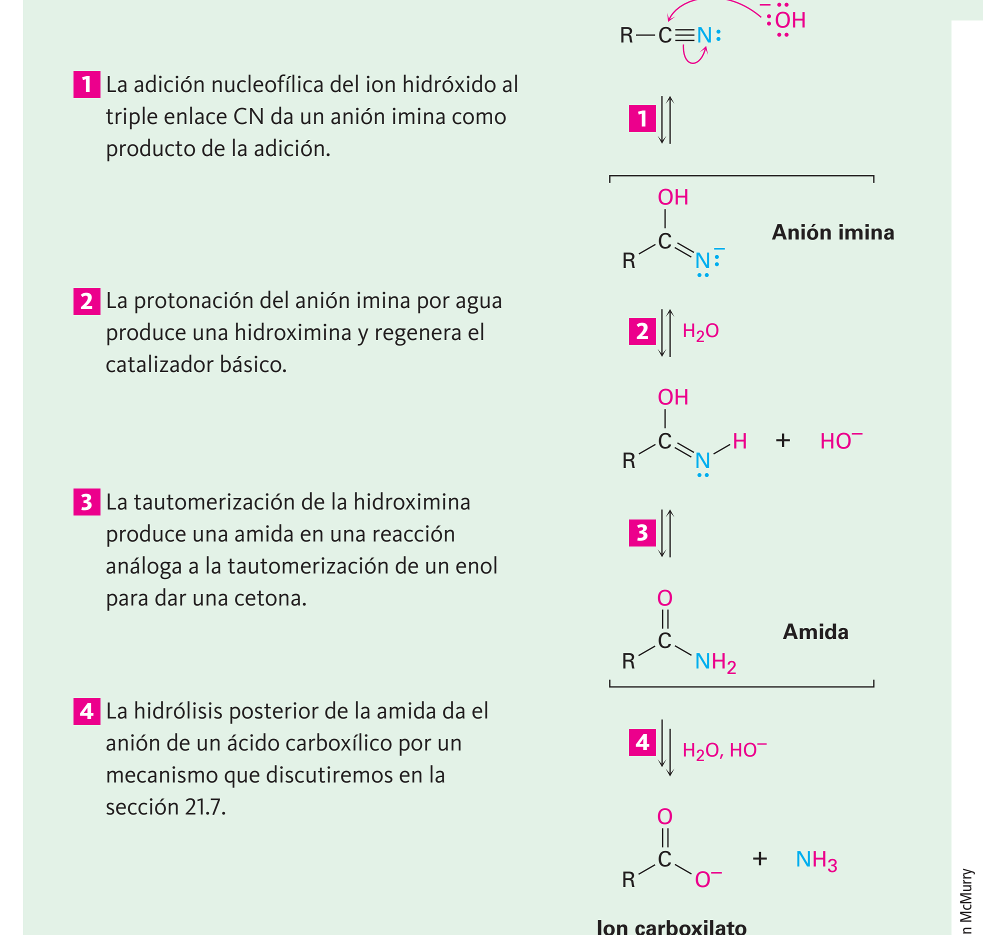


Figure 20.4 | **MECANISMO**

El mecanismo de la hidrólisis básica de un nitrilo para producir una amida, la cual se hidroliza posteriormente en un anión de un ácido carboxílico.

La hidrólisis subsiguiente de la amida intermediaria, tiene lugar por una adición nucleofílica del ion hidróxido al grupo carbonilo de la amida para producir un ion alcóxido tetraédrico, el cual expulsa el ion amiduro, NH_2^-, como grupo saliente y da el ion carboxilato, lo que conduce la reacción hacia los productos. La acidificación subsecuente en un paso separado produce el ácido carboxílico. En la **sección 21.7** veremos con más detalle este proceso.

Una amida

Un ion carboxilato

Reducción: conversión de nitrilos en aminas La reducción de un nitrilo con $LiAlH_4$ da una amina primaria, RNH_2. La reacción ocurre por una adición nucleofílica del ion hidruro al enlace polar C≡N, produciendo un anión imina, el cual sigue conteniendo un enlace C=N y, por lo tanto, experimenta una segunda adición nucleofílica del hidruro para dar un *dianión*. Indudablemente los intermediarios monoanión y dianión son estabilizados por la formación del complejo ácido-base de Lewis de una especie de aluminio, facilitando la segunda adición que de otra manera sería complicada. La protonación del dianión por la adición de agua en un paso subsecuente da la amina.

Benzonitrilo

Bencilamina

Reacción de nitrilos con reactivos de Grignard Se adicionan reactivos de Grignard a un nitrilo para dar un anión imina intermediario que se hidroliza por la adición de agua para producir una cetona. El mecanismo de la hidrólisis es el inverso exacto de la formación de una imina (véase la figura 19.6 en la página 737).

Nitrilo

Anión imina

Cetona

La reacción es similar a la reducción de un nitrilo a una amina, con excepción de que sólo ocurre una adición nucleofílica en vez de dos y el nucleófilo que ataca es un carbanión (R:⁻) en lugar de un ion hidruro. Por ejemplo:

Benzonitrilo

Propiofenona (89%)

Síntesis de una cetona a partir de un nitrilo

Ejemplo resuelto 20.3

¿Cómo prepararía la 2-metil-3-pentanona a partir de un nitrilo?

$$CH_3CH_2C(=O)CH(CH_3)CH_3$$ **2-Metil-3-pentanona**

Estrategia

Una cetona resulta de la reacción entre un reactivo de Grignard y un nitrilo, con el carbono del C≡N del nitrilo procedente del carbono carbonílico. Identifique los dos grupos unidos al átomo de carbono del grupo carbonilo en el producto, uno vendrá del reactivo de Grignard y el otro del nitrilo.

Solución

Existen dos posibilidades,

$CH_3CH_2C{\equiv}N$ + $(CH_3)_2CHMgBr$ → (1. Grignard; 2. H_3O^+) → $CH_3CH_2C(=O)CH(CH_3)CH_3$ ← (1. Grignard; 2. H_3O^+) ← $CH_3CH(CH_3)C{\equiv}N$ + CH_3CH_2MgBr

2-Metil-3-pentanona

Problema 20.13

¿Cómo prepararía los siguientes compuestos carbonílicos a partir de un nitrilo?

(a) $CH_3CH_2C(=O)CH_2CH_3$

(b) O_2N–C_6H_4–$C(=O)CH_3$ (para)

Problema 20.14

¿Cómo prepararía la 1-fenil-2-butanona, $C_6H_5CH_2COCH_2CH_3$, a partir del bromuro de bencilo, $C_6H_5CH_2Br$? Se requiere más de un paso.

20.8 Espectroscopía de los ácidos carboxílicos y los nitrilos

Espectroscopía de infrarrojo

Los ácidos carboxílicos tienen dos absorciones IR características que hacen al grupo $-CO_2H$ fácilmente identificable. El enlace O−H del grupo carboxílico da origen a una absorción muy amplia sobre el intervalo de 2500 a 3300 cm^{-1}, y el enlace C=O muestra una absorción entre 1710 y 1760 cm^{-1}. La posición exacta de la absorción del C=O depende de la estructura de la molécula y de si el ácido está libre (monomérico) o formando puentes de hidrógeno (dímero). Los grupos carboxílicos libres absorben en

1760 cm^{-1}, pero los grupos carboxílicos del dímero que comúnmente absorben en una banda amplia más centrada alrededor de 1710 cm^{-1}.

Carboxilo libre (poco común), 1760 cm^{-1} — R—C(=O)—O—H

Carboxilo asociado (caso habitual), 1710 cm^{-1} — R—C(=O····H—O)(—O—H····O=)C—R

La absorción amplia del O−H y la absorción del C=O en 1710 cm^{-1} (dímero) están identificadas en el espectro IR del ácido butanoico mostrado en la **figura 20.5**.

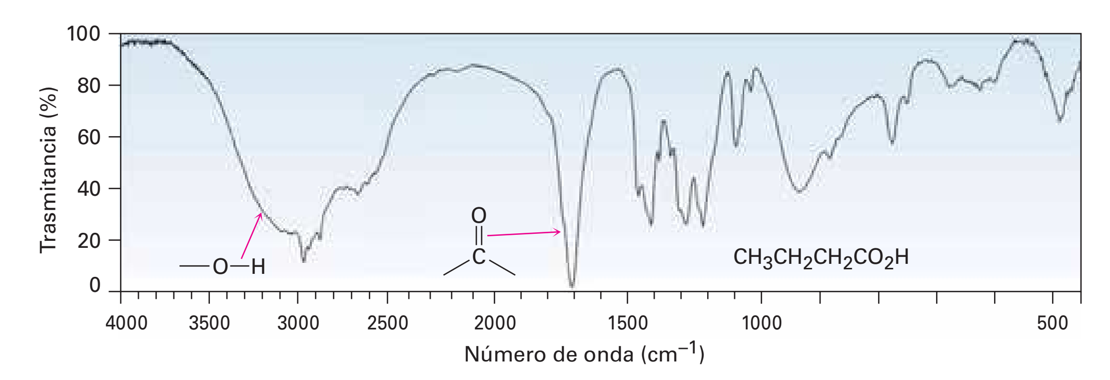


Figura 20.5 Espectro IR del ácido butanoico, $CH_3CH_2CH_2CO_2H$.

Los nitrilos muestran una absorción intensa y fácilmente reconocible del enlace C≡N cerca de 2250 cm^{-1} para los compuestos saturados y de 2230 cm^{-1} para las moléculas aromáticas y conjugadas; dado que pocos otros grupos funcionales absorben en esta región, la espectroscopía de IR es un gran diagnóstico para los nitrilos.

Problema 20.15

El ácido ciclopentanocarboxílico y la 4-hidroxiciclohexanona tienen la misma fórmula ($C_6H_{10}O_2$) y contienen un grupo −OH y uno C=O. ¿Cómo puede distinguirlos por espectroscopía de IR?

Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

Los átomos de carbono carboxílicos absorben en el intervalo de 165 a 185 δ en el espectro de ^{13}C-RMN, con ácidos aromáticos y α,β-insaturados cerca del extremo del campo alto del intervalo (~165 δ) y con ácidos alifáticos saturados cerca del extremo del campo bajo (~185 δ). Los carbonos del nitrilo absorben en el intervalo de 115 a 130 δ.

CH_3CH_2COOH: 9, 25, 181

C_6H_5COOH: 134, 128,130, 129, 173

$CH_3CH{=}CHCOOH$: 18, 122, 148, 172

$CH_3CH_2C{\equiv}N$: 10, 11, 121

En el espectro de ^{1}H-RMN, el protón ácido $-CO_2H$ absorbe por lo general como un singulete cerca de 12 δ. Como con los alcoholes **(sección 17.11)**, el protón del $-CO_2H$ puede reemplazarse por deuterio cuando se adiciona D_2O al tubo de la muestra, ocasionando que la absorción desaparezca del espectro de RMN. La **figura 20.6** muestra el espectro de ^{1}H-RMN del ácido fenilacético; observe que la absorción del protón carboxilo ocurre en 12.0 δ.

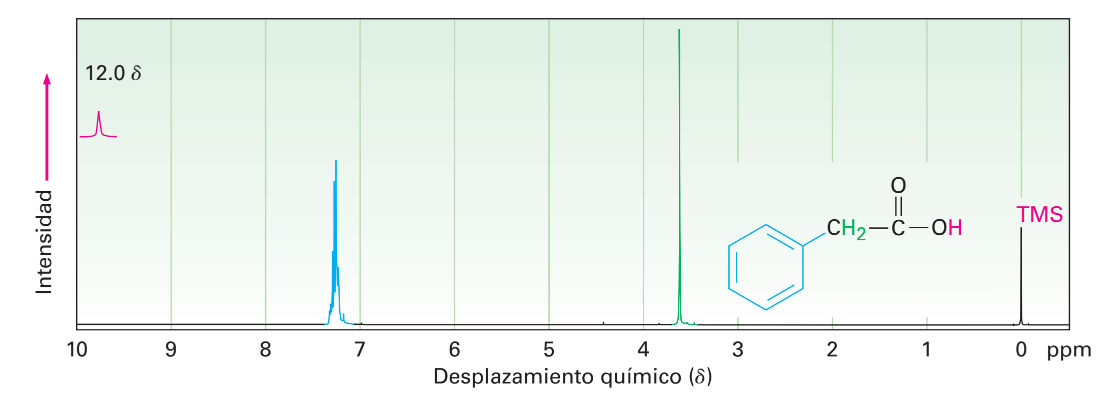


Figura 20.6 Espectro de ^{1}H-RMN del ácido fenilacético, $C_6H_5CH_2CO_2H$.

Problema 20.16
¿Cómo puede distinguir entre los isómeros ácido ciclopentanocarboxílico y 4-hidroxiciclohexanona por la espectroscopía de ^{1}H-RMN y de ^{13}C-RMN? (Véase problema 20.15.)

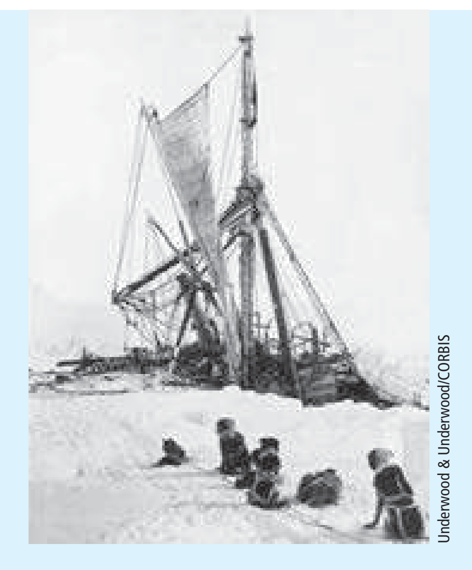
UNA MIRADA MÁS PROFUNDA

Vitamina C

La palabra vitamina, a pesar de su uso común, es en realidad un término impreciso. En términos generales, una vitamina es una sustancia orgánica que un determinado organismo requiere en pequeñas cantidades para vivir y crecer, pero es incapaz de sintetizar y debe obtener de su dieta. Por lo tanto, para ser considerada una vitamina, sólo una *pequeña* cantidad de la sustancia se necesita en algún lugar, desde unos cuantos microgramos a 100 mg o menos por día. Sustancias dietéticas necesarias en cantidades más grandes, como por ejemplo algunos aminoácidos y las grasas no saturadas, no son considerados vitaminas.

Además, diferentes organismos necesitan diversas vitaminas. Más de 4000 especies de mamíferos pueden sintetizar el ácido ascórbico en sus cuerpos, por ejemplo, pero los humanos no están entre ellos. El ácido ascórbico por lo tanto es una vitamina humana, la que todos conocemos como vitamina C, y debe ser obtenida de nuestra dieta. Pequeñas cantidades de más de una docena de otras sustancias son igualmente requeridas por los seres humanos: el retinol (vitamina A), la tiamina (vitamina B_1) y el tocoferol (vitamina E), por ejemplo.

La vitamina C, o ácido ascórbico, es sin duda la más conocida de todas las vitaminas; fue la primera vitamina en descubrirse (1928), en caracterizarse estructuralmente (1933) y la primera que se sintetizó en el laboratorio (1933). Ahora se sintetizan más de 110,000 toneladas métricas de vitamina C al año en todo el mundo, más que la cantidad total de

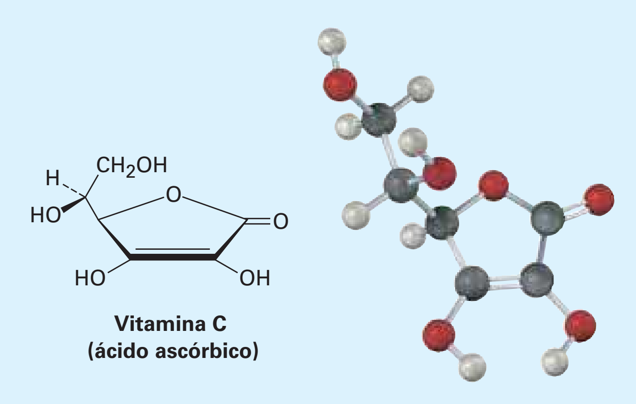


Además de los peligros del clima, los participantes en las primeras expediciones polares sufrieron con frecuencia de escorbuto, ocasionado por una deficiencia de vitamina C en su dieta.

(continúa)

(continuación)

las otras vitaminas combinadas. Además de utilizarse como suplemento vitamínico, la vitamina C se emplea como conservador alimenticio, para “mejorar la harina” en las panaderías y como aditivo para alimentos de animales.



Vitamina C
(ácido ascórbico)

La vitamina C quizá se conozca más por sus propiedades antiescorbúticas, lo que significa que previene la aparición del escorbuto, una enfermedad que se manifiesta con hemorragias y que afecta a quienes llevan una dieta deficiente en vegetales frescos y frutas cítricas. Los marinos de la era de las exploraciones fueron particularmente susceptibles al escorbuto, por lo que el número de víctimas fue alto. El explorador portugués Vasco da Gama perdió más de la mitad de su tripulación debido al escorbuto durante su viaje de dos años alrededor del cabo de Buena Esperanza de 1497 a 1499.

En tiempos más recientes, se ha afirmado que grandes dosis de vitamina C previenen el resfriado común, curan la infertilidad, retardan el umbral de los síntomas del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) e inhiben el desarrollo del cáncer gástrico y cervical. Sin embargo, ninguna de estas afirmaciones ha sido respaldada por evidencia médica. En el estudio más extenso hasta ahora realizado del efecto de la vitamina C en el resfriado común, un metaanálisis de más de 100 pruebas separadas que incluyen 40,000 personas, no halló diferencia en la incidencia de resfriados entre quienes tomaron regularmente la vitamina C de manera suplementaria y los que no lo hicieron. Sin embargo, cuando se toma *durante* un resfriado, la vitamina C parece reducir en un día la duración del mismo.

La preparación industrial de la vitamina C comprende una combinación inusual de química biológica y orgánica de laboratorio, a partir de la glucosa siguiendo la ruta de cinco pasos que se muestra en la **figura 20.7**. La glucosa, un pentahidroxialdehído, se reduce primero a sorbitol, el

Términos clave

carboxilación, 790
carboxílico (RCO_2H), 778
ecuación de Henderson-Hasselbalch, 785
grupo carboxilo, 779
nitrilo ($RC\equiv N$), 781

Resumen

Los **ácidos carboxílicos** están entre las materias primas más útiles para la síntesis de otras moléculas, tanto en la naturaleza como en el laboratorio químico. Por lo tanto, una comprensión de sus propiedades y reacciones es fundamental para la comprensión de la química biológica. En este capítulo las hemos visto tanto en ácidos como en sus parientes cercanos, los **nitrilos** ($RC\equiv N$).

Los ácidos carboxílicos se nombran sistemáticamente reemplazando la terminación *-o* del nombre del alcano correspondiente con la terminación *-oico* y se antepone la palabra *ácido*. Al igual que los aldehídos y las cetonas, el átomo de carbono del grupo carboxilo tiene hibridación sp^2; al igual que los alcoholes, los ácidos carboxílicos están asociados mediante puentes de hidrógeno y, por lo tanto, tienen puntos de ebullición elevados.

La característica distintiva de los ácidos carboxílicos es su acidez y aunque más débiles que los ácidos minerales como el HCl, los ácidos carboxílicos se disocian mucho más fácilmente que los alcoholes debido a que los iones carboxilato resultantes son estabilizados por resonancia entre dos formas equivalentes.

(continuación)

cual es oxidado por el microorganismo *Acetobacter suboxydans*. No se conoce ningún reactivo que sea lo suficientemente selectivo como para oxidar sólo uno de los seis grupos alcohol en el sorbitol, así que se utiliza una reacción enzimática. El tratamiento con acetona y un catalizador ácido protege cuatro de los grupos hidroxilo restantes en los enlaces acetal y el grupo hidroxilo desprotegido se oxida químicamente a ácido carboxílico por la reacción con NaOCl acuoso (blanqueador doméstico). La hidrólisis con ácido elimina los dos grupos acetal y ocasiona la formación de un éster interno, reacción en la que se forma el ácido ascórbico. Cada uno de los cinco pasos sucede con un rendimiento superior al 90%.

Figura 20.7 Síntesis industrial del ácido ascórbico a partir de la glucosa.

La mayor parte de los ácidos carboxílicos tienen valores de pK_a cercanos a 5, pero el pK_a exacto de un ácido dado depende de su estructura. Los ácidos carboxílicos sustituidos por grupos atractores de electrones son más ácidos (tienen un pK_a más bajo) debido a que sus iones carboxilato están estabilizados. Los ácidos carboxílicos sustituidos por grupos donadores de electrones son menos ácidos (tienen un pK_a más alto) debido a que sus iones carboxilato están desestabilizados. El grado de disociación de un ácido carboxílico en una disolución amortiguadora (o reguladora) de un pH dado puede calcularse con la **ecuación de Henderson-Hasselbalch**. Dentro de las células vivas, donde el pH fisiológico = 7.3, los ácidos carboxílicos están completamente disociados y existen como sus aniones carboxilato.

Los métodos de síntesis de los ácidos carboxílicos incluyen: (1) la oxidación de alquilbencenos, (2) la oxidación de alcoholes primarios o de aldehídos, (3) la reacción de reactivos de Grignard con CO_2 (**carboxilación**) y (4) la hidrólisis de nitrilos. Las reacciones generales de los ácidos carboxílicos incluyen: (1) la pérdida del protón ácido, (2) la sustitución nucleofílica en el grupo acilo, (3) la sustitución en el carbono α y (4) la reducción.

Los nitrilos son similares a los ácidos carboxílicos en varios aspectos y se preparan por la reacción S_N2 de un halogenuro de alquilo con ion cianuro o por la deshidratación de una amida. Los nitrilos experimentan la adición nucleofílica al enlace polar C≡N de la misma manera que lo hacen los compuestos carbonílicos. Las reacciones más importantes de los nitrilos son la hidrólisis a ácidos carboxílicos, la reducción a aminas primarias y la reacción con reactivos de Grignard para producir cetonas.

Los ácidos carboxílicos y los nitrilos son fácilmente distinguibles espectroscópicamente. Los ácidos muestran una absorción característica IR en 2500 a 3300 cm^{-1} debido al enlace O−H y otra en 1710 a 1760 cm^{-1} debida al enlace C=O; los nitrilos tienen una absorción en 2250 cm^{-1}. Los ácidos también muestran absorciones de ^{13}C-RMN en 165 a 185 δ y absorciones de ^{1}H-RMN cerca de 12 δ; los nitrilos tienen una absorción de ^{13}C-RMN en el intervalo de 115 a 130 δ.

Resumen de reacciones

1. Preparación de ácidos carboxílicos (sección 20.5)
   (a) Carboxilación de reactivos de Grignard

$$R{-}MgX \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ CO_2} RC(=O)OH$$

   (b) Hidrólisis de nitrilos

$$R{-}C{\equiv}N \xrightarrow[NaOH,\ H_2O]{H_3O^+} RC(=O)OH$$

2. Preparación de nitrilos (sección 20.7)
   (a) Reacción S_N2 de halogenuros de alquilo

$$RCH_2Br \xrightarrow{NaCN} RCH_2C{\equiv}N$$

   (b) Deshidratación de amidas

$$RC(=O)NH_2 \xrightarrow{SOCl_2} R{-}C{\equiv}N + SO_2 + 2\ HCl$$

3. Reacciones de nitrilos (sección 20.7)
   (a) Hidrólisis para producir ácidos carboxílicos

$$R{-}C{\equiv}N \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ NaOH,\ H_2O} RC(=O)OH + NH_3$$

   (b) Reducción para producir aminas primarias

$$R{-}C{\equiv}N \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ LiAlH_4} RCH_2NH_2$$

(continúa)

(c) Reacción con reactivos de Grignard para producir cetonas

$$R{-}C{\equiv}N \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. } R'MgX\text{, éter}} R{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}R' \; + \; NH_3$$

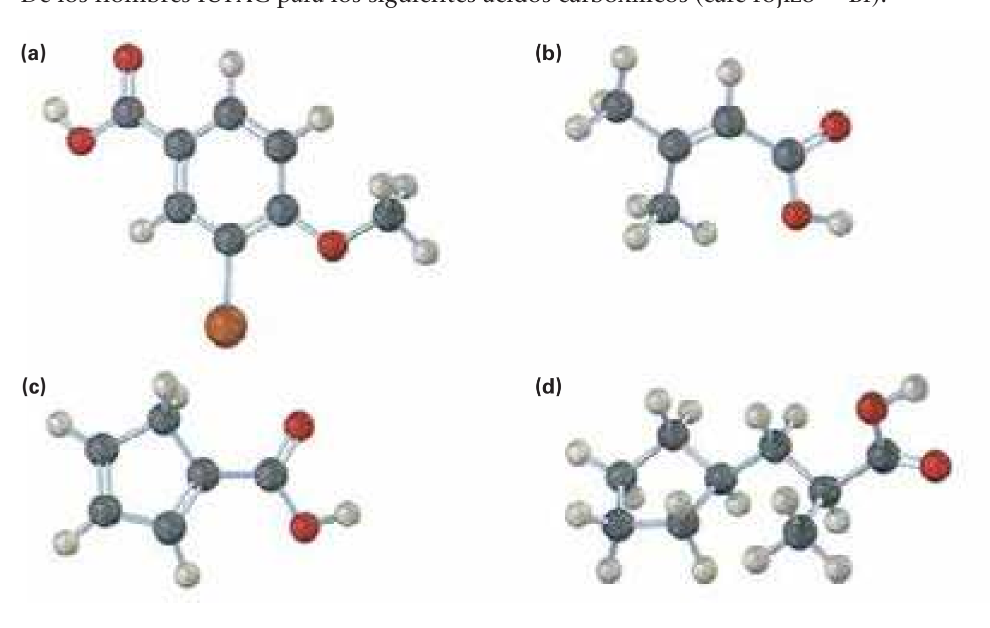
| Ejercicios

Visualización de la química

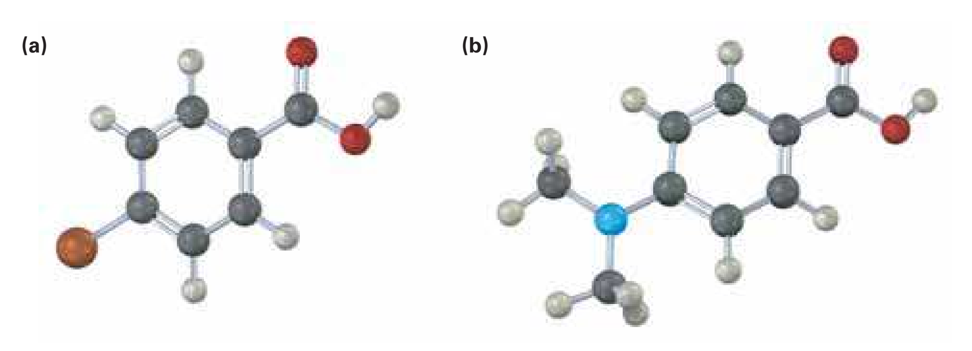
OWL Versiones interactivas de estos problemas están disponibles en OWL para Química orgánica.

(Los problemas 20.1 a 20.16 aparecen dentro del capítulo.)

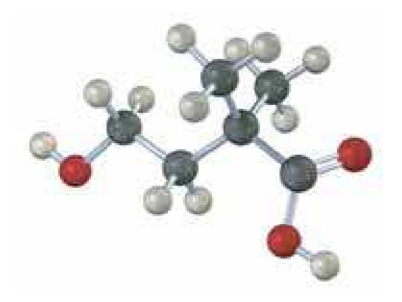
20.17 Dé los nombres IUPAC para los siguientes ácidos carboxílicos (café rojizo = Br):



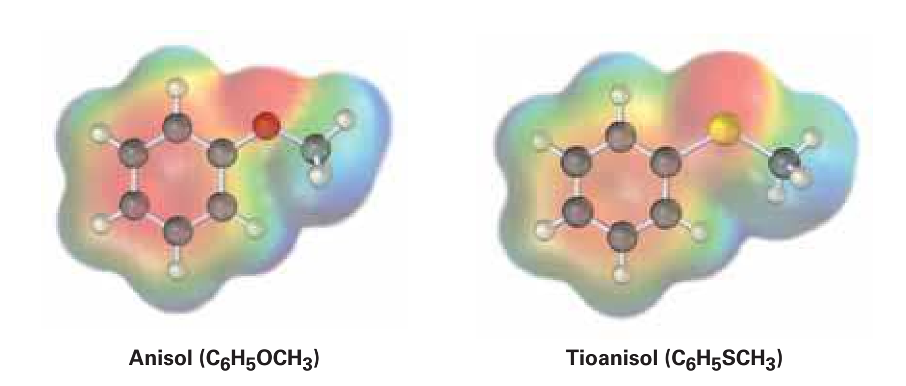
20.18 ¿Esperaría que los siguientes ácidos carboxílicos sean más ácidos o menos ácidos que el ácido benzoico? Explique. (Café rojizo = Br.)



20.19 El siguiente ácido carboxílico no puede prepararse a partir de un halogenuro de alquilo por la ruta de la hidrólisis del nitrilo o por la ruta de la carboxilación de Grignard. Explique.



20.20 Se muestran los mapas de potencial electrostático del anisol y del tioanisol. ¿Cuál piensa que es un ácido más fuerte, el ácido *p*-metoxibenzoico o el ácido *p*-(metiltio) benzoico? Explique.



Anisol ($C_6H_5OCH_3$) **Tioanisol ($C_6H_5SCH_3$)**

Problemas adicionales

Nomenclatura de ácidos carboxílicos y nitrilos

20.21 Dé los nombres IUPAC para los siguientes compuestos:

(a) $CH_3CH(CO_2H)CH_2CH_2CH(CO_2H)CH_3$

(b) $CH_3C(CH_3)_2CO_2H$

(c) NC–(anillo bencénico, posición *meta*)–CO_2H

(d) (anillo de diez miembros con doble enlace)–CO_2H

(e) $CH_3C(CH_3)_2CN$

(f) $CH_3CH_2CH_2CH(CH_2CO_2H)CH_2CH_3$

(g) $BrCH_2CH(Br)CH_2CH_2CO_2H$

(h) (ciclopenteno)–CN

20.22 Dibuje las estructuras que correspondan a los nombres IUPAC siguientes:
(a) Ácido *cis*-1,2-ciclohexandicarboxílico **(b)** Ácido heptanodioico
(c) Ácido 2-hexen-4-inoico **(d)** Ácido 4-etil-2-propiloctanoico
(e) Ácido 3-cloroftálico **(f)** Ácido trifenilacético
(g) 2-Ciclobutencarbonitrilo **(h)** *m*-Benzoilbenzonitrilo

20.23 Dibuje y nombre los siguientes:
(a) Los ocho ácidos carboxílicos con la fórmula $C_6H_{12}O_2$
(b) Los tres nitrilos con la fórmula C_5H_7N

20.24 La pregabalina, comercializada como Lyrica, es un fármaco anticonvulsivo que también es eficaz en el tratamiento del dolor crónico. El nombre IUPAC de la pregabalina es ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico. (Un grupo aminometil es $-CH_2NH_2$.) Dibuje la estructura de la pregabalina.

20.25 El ácido isocítrico, un intermediario en el ciclo del ácido cítrico del metabolismo de los alimentos, tiene el nombre sistemático ácido (2*R*,3*S*)-3-carboxi-2-hidroxipentanodioico. Dibuje la estructura.

Acidez de los ácidos carboxílicos

20.26 Ordene los compuestos en cada uno de los siguientes conjuntos en orden creciente de acidez.
(a) Ácido acético, ácido oxálico, ácido fórmico
(b) Ácido *p*-bromobenzoico, ácido *p*-nitrobenzoico, ácido 2,4-dinitrobenzoico
(c) Ácido fluoroacético, ácido 3-fluoropropanoico, ácido yodoacético

20.27 Arregle los compuestos en cada uno de los siguientes conjuntos en orden creciente de basicidad:
(a) Acetato de magnesio, hidróxido de magnesio, bromuro de metilmagnesio
(b) Benzoato de sodio, *p*-nitrobenzoato de sodio, acetiluro de sodio
(c) Hidróxido de litio, etóxido de litio, formiato de litio

20.28 Calcule los pK_a para los siguientes ácidos:
(a) Ácido láctico, $K_a = 8.4 \times 10^{-4}$ **(b)** Ácido acrílico, $K_a = 5.6 \times 10^{-6}$

20.29 Calcule las K_a para los siguientes ácidos:
(a) Ácido cítrico, pK_a = 3.14 **(b)** Ácido tartárico, pK_a = 2.98

20.30 El ácido tioglicólico, $HSCH_2CO_2H$, una sustancia utilizada en los agentes depilatorios (eliminadores de vello) tiene un pK_a = 3.42. ¿Cuál es el porcentaje de disociación del ácido tioglicólico en una disolución reguladora a pH = 3.0?

20.31 En los humanos, el producto final de la degradación de la purina del ADN es el ácido úrico, pK_a = 5.61, el cual se excreta en la orina. ¿Cuál es el porcentaje de disociación del ácido úrico en la orina en un pH típico = 6.0? ¿Por qué piensa que el ácido úrico es ácido aun cuando no tiene un grupo CO_2H?

Ácido úrico

20.32 Aquí se muestra alguna información del pK_a de ácidos dibásicos sencillos. ¿Cómo puede explicar el hecho de que la diferencia entre la primera y la segunda constantes de ionización disminuye con el aumento de la distancia entre los grupos carboxilo?

Nombre	Estructura	pK_1	pK_2
Oxálico	HO_2CCO_2H	1.2	4.2
Succínico	$HO_2CCH_2CH_2CO_2H$	4.2	5.6
Adípico	$HO_2C(CH_2)_4CO_2H$	4.4	5.4

Reacciones de ácidos carboxílicos y nitrilos

20.33 ¿Cómo puede convertir el ácido butanoico en los siguientes compuestos? Escriba cada paso mostrando los reactivos necesarios.
(a) 1-Butanol **(b)** 1-Bromobutano **(c)** Ácido pentanoico
(d) 1-Buteno **(e)** Octano

20.34 ¿Cómo puede convertir en ácido butanoico cada uno de los siguientes compuestos? Escriba cada paso mostrando todos los reactivos.
(a) 1-Butanol **(b)** 1-Bromobutano **(c)** 1-Buteno
(d) 1-Bromopropano **(e)** 4-Octeno

20.35 ¿Cómo puede convertir el butanonitrilo en los siguientes compuestos? Escriba cada paso mostrando los reactivos necesarios.
(a) 1-Butanol **b)** Butilamina **(c)** 2-Metil-3-hexanona

20.36 ¿Cómo prepararía los siguientes compuestos a partir del benceno? En cada caso se requiere más de un paso.
(a) Ácido *m*-clorobenzoico **(b)** Ácido *p*-bromobenzoico
(c) Ácido fenilacético, $C_6H_5CH_2CO_2H$

20.37 Prediga los productos de la reacción del ácido *p*-metilbenzoico con cada uno de los siguientes:
(a) $LiAlH_4$, después H_3O^+ **(b)** *N*-Bromosuccinimida en CCl_4
(c) CH_3MgBr en éter, después H_3O^+ **(d)** $KMnO_4$, H_3O^+

20.38 Utilizando el $^{13}CO_2$ como su única fuente de carbono marcado, junto con cualesquiera otros compuestos necesarios, ¿cómo prepararía los siguientes compuestos?
(a) $CH_3CH_2{}^{13}CO_2H$ **(b)** $CH_3{}^{13}CH_2CO_2H$

20.39 ¿Cómo realizaría las siguientes transformaciones?

20.40 ¿Cuál método —carboxilación de Grignard o hidrólisis de nitrilos— utilizaría para cada una de las siguientes reacciones? Explique.

(a) CH_2Br, OH $\longrightarrow$ CH_2CO_2H, OH

(b) Br, $CH_3CH_2CHCH_3$ $\longrightarrow$ CH_3, $CH_3CH_2CHCO_2H$

(c) O, $CH_3CCH_2CH_2CH_2I$ $\longrightarrow$ O, $CH_3CCH_2CH_2CH_2CO_2H$

(d) $HOCH_2CH_2CH_2Br$ $\longrightarrow$ $HOCH_2CH_2CH_2CO_2H$

20.41 La 1,6-hexanodiamina, una materia prima necesaria para la preparación del nailon, puede prepararse a partir del 1,3-butadieno. ¿Cómo lograría esta síntesis?

$$H_2C{=}CHCH{=}CH_2 \xrightarrow{?} H_2NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$$

20.42 El ácido 3-metil-2-hexenoico (mezcla de los isómeros *E* y *Z*) ha sido identificado como la sustancia responsable del olor del sudor humano. Sintetice el compuesto a partir de materias primas que tengan cinco carbonos o menos.

Espectroscopía

20.43 Proponga una estructura para un compuesto $C_6H_{12}O_2$ que se disuelva en NaOH diluido y que muestre el siguiente espectro de ^{1}H-RMN: 1.08 δ (9 H, singulete), 2.2 δ (2 H, singulete) y 11.2 δ (1 H, singulete).

20.44 ¿Qué método espectroscópico puede utilizar para distinguir entre los siguientes tres ácidos isoméricos? Diga qué aspectos característicos esperaría para cada ácido.

$CH_3(CH_2)_3CO_2H$	$(CH_3)_2CHCH_2CO_2H$	$(CH_3)_3CCO_2H$
Ácido pentanoico	**Ácido 3-metilbutanoico**	**Ácido 2,2-dimetilpropanoico**

20.45 ¿Cómo utilizaría la RMN (de ^{13}C o de ^{1}H) para distinguir entre los siguientes pares de isómeros?

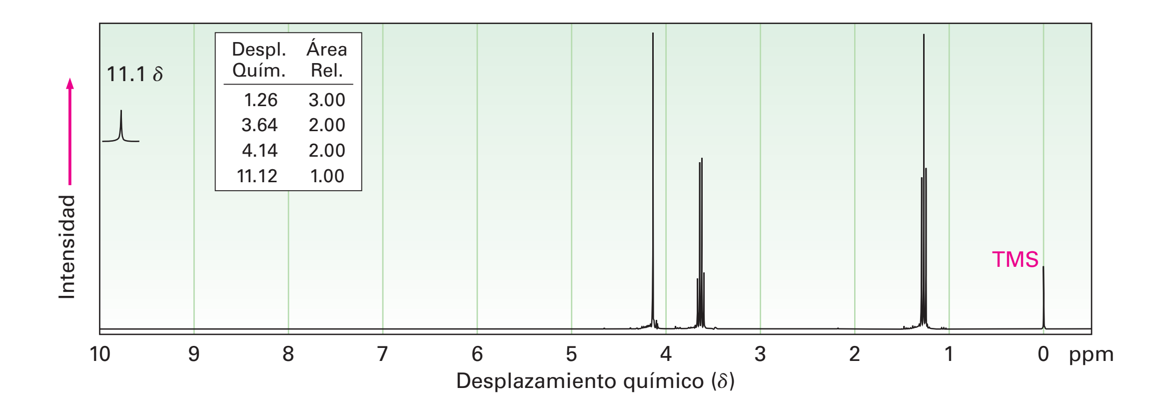
(a) CO_2H, CO_2H y CO_2H, CO_2H

(b) $HO_2CCH_2CH_2CO_2H$ y $CH_3CH(CO_2H)_2$

(c) $CH_3CH_2CH_2CO_2H$ y $HOCH_2CH_2CH_2CHO$

(d) $(CH_3)_2C{=}CHCH_2CO_2H$ y CO_2H

20.46 El compuesto **A**, $C_4H_8O_3$, tiene absorciones en IR en 1710 y de 2500 a 3100 cm^{-1} y tiene el espectro de ^1H-RMN que se muestra. Proponga una estructura para **A**.



Problemas generales

20.47 Un químico que necesitaba el ácido 2,2-dimetilpentanoico decidió sintetizar un poco mediante la reacción del 2-cloro-2-metilpentano con NaCN, seguida por la hidrólisis del producto. Sin embargo, después que realizó la secuencia de la reacción no pudo encontrar nada del producto deseado. ¿Qué supone que realizó de manera incorrecta?

20.48 Muestre cómo podría preparar el agente antiinflamatorio ibuprofeno comenzando con el isobutilbenceno. Se necesita más de un paso.

Isobutilbenceno ⇉ Ibuprofeno (CO_2H)

20.49 Los siguientes esquemas sintéticos tienen al menos un error. ¿Qué está incorrecto en cada uno?

(a) $CH_3CH_2CH(Br)CH_2CH_3$ → (1. Mg; 2. NaCN; 3. H_3O^+) → $CH_3CH_2CH(CO_2H)CH_2CH_3$

(b) $C_6H_5CH_2CO_2H$ → (1. $LiAlH_4$; 2. H_3O^+) → $C_6H_5CH_2CH_3$

(c) $CH_3C(OH)(CH_3)CH_2CH_2Cl$ → (1. NaCN; 2. H_3O^+) → $CH_3C(OH)(CH_3)CH_2CH_2COOH$

20.50 Los compuestos que se encuentran en estado natural llamados *glucósidos cianogénicos*, como la lotaustralina, liberan cianuro de hidrógeno, HCN, cuando se tratan con ácido acuoso. La reacción ocurre por la hidrólisis de la unión del acetal para formar una cianohidrina, la cual expulsa el HCN y da un compuesto carbonílico.

(a) Muestre el mecanismo de la hidrólisis del acetal y la estructura de la cianohidrina que resulta.

(b) Proponga un mecanismo para la pérdida del HCN y muestre la estructura del compuesto carbonílico que se forma.

CH_2OH, HO, HO, O, OH, O, H_3C, CN **Lotaustralina**

20.51 La hidrólisis catalizada por ácido de un nitrilo para dar un ácido carboxílico ocurre por la protonación inicial del átomo de nitrógeno, seguida por la adición nucleofílica de agua. Revise el mecanismo de la hidrólisis de nitrilos catalizada por una base en la sección 20.7 y escriba todos los pasos involucrados en la reacción catalizada por un ácido, utilizando flechas curvas para representar el flujo de electrones en cada paso.

20.52 El ácido *p*-aminobenzoico (PABA) se utiliza ampliamente como agente protector solar. Proponga una síntesis del PABA a partir del tolueno.

20.53 Proponga una síntesis del fármaco antiinflamatorio Fenclorac a partir del fenilciclohexano.

Cl, $CHCO_2H$, Cl **Fenclorac**

20.54 A continuación se dan los pK_a de cinco ácidos benzoicos *p*-sustituidos ($YC_6H_4CO_2H$). Clasifique los bencenos sustituidos correspondientes (YC_6H_5) en orden creciente de reactividad frente a la sustitución electrofílica aromática. Si el ácido benzoico tiene un pK_a = 4.19, ¿cuáles de los sustituyentes son activadores y cuáles son desactivadores?

Sustituyente Y	**pK_a de Y—C_6H_4—CO_2H**
—$Si(CH_3)_3$	4.27
—CH=CHC≡N	4.03
—$HgCH_3$	4.10
—OSO_2CH_3	3.84
—PCl_2	3.59

20.55 ¿Cómo realizaría las siguientes transformaciones? En cada caso se requiere más de un paso.

(a) benceno → $C_6H_5C(CH_3)_2CO_2H$ (H3C, CH3, C, CO2H)

(b) ciclohexanona (O) → 1-fenilciclohexanocarboxílico (Ph, CO2H)

20.56 Se han medido los siguientes valores de pK_a. Explique por qué un grupo hidroxilo en la posición *para* disminuye la acidez mientras que un grupo hidroxilo en la posición *meta* aumenta la acidez.

HO, CO2H — **pK_a = 4.48**

CO2H — **pK_a = 4.19**

HO, CO2H — **pK_a = 4.07**

20.57 Identifique los reactivos **a-f** faltantes en el siguiente esquema:

→ a → OH → b → Br → c → CO_2H

→ d → OH → e → CHO → f →

20.58 La 2-bromo-6,6-dimetilciclohexanona da el ácido 2,2-dimetilciclopentanocarboxílico cuando se trata con NaOH acuoso seguido por la acidificación, un proceso llamado *reacción de Favorskii*. Proponga un mecanismo.

H_3C, H_3C, O, Br → 1. NaOH, H_2O; 2. H_3O^+ → H_3C, H_3C, CO_2H

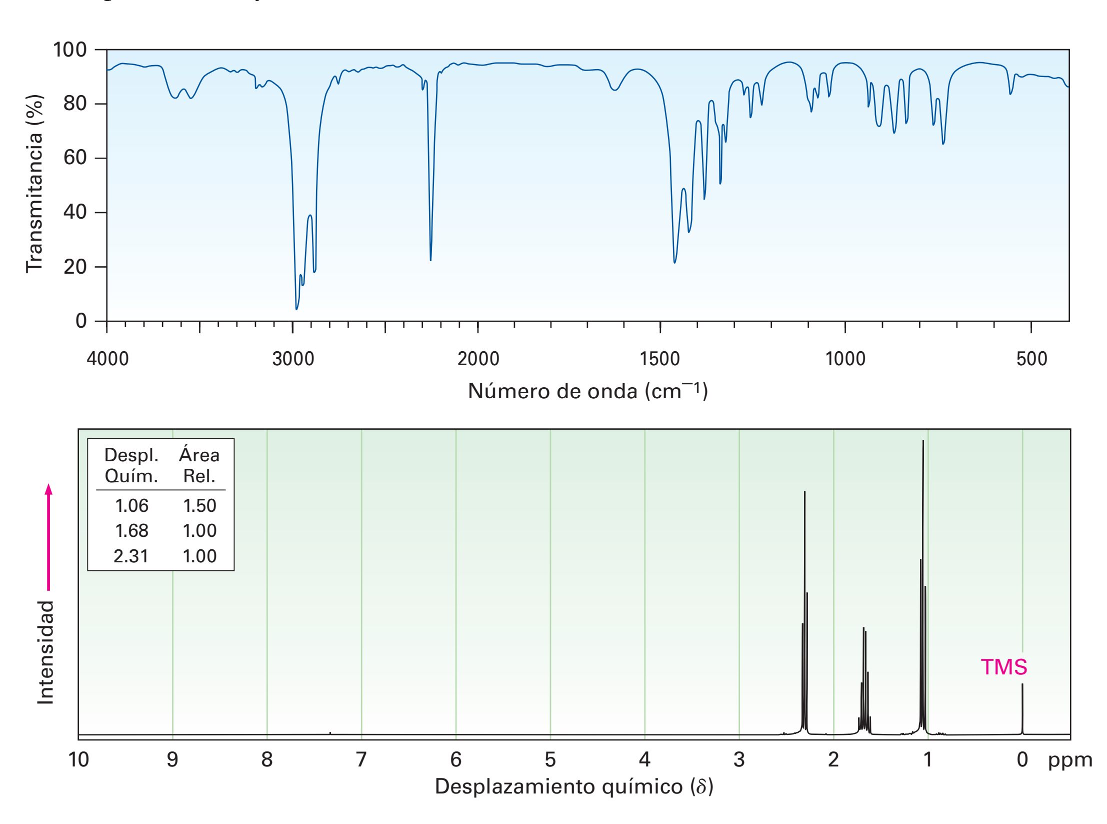
20.59 En las plantas, los terpenos (véase el *Enfocado a…* del capítulo 6) se biosintetizan por una ruta que comprende la pérdida de CO_2 del 3-fosfomevalonato 5-difosfato para producir difosfato de isopentenilo. Utilice flechas curvas para mostrar el mecanismo de esta reacción.

3-Fosfomevalonato 5-difosfato $\longrightarrow$ Isopentenil difosfato + CO_2 + PO_4^{3-}

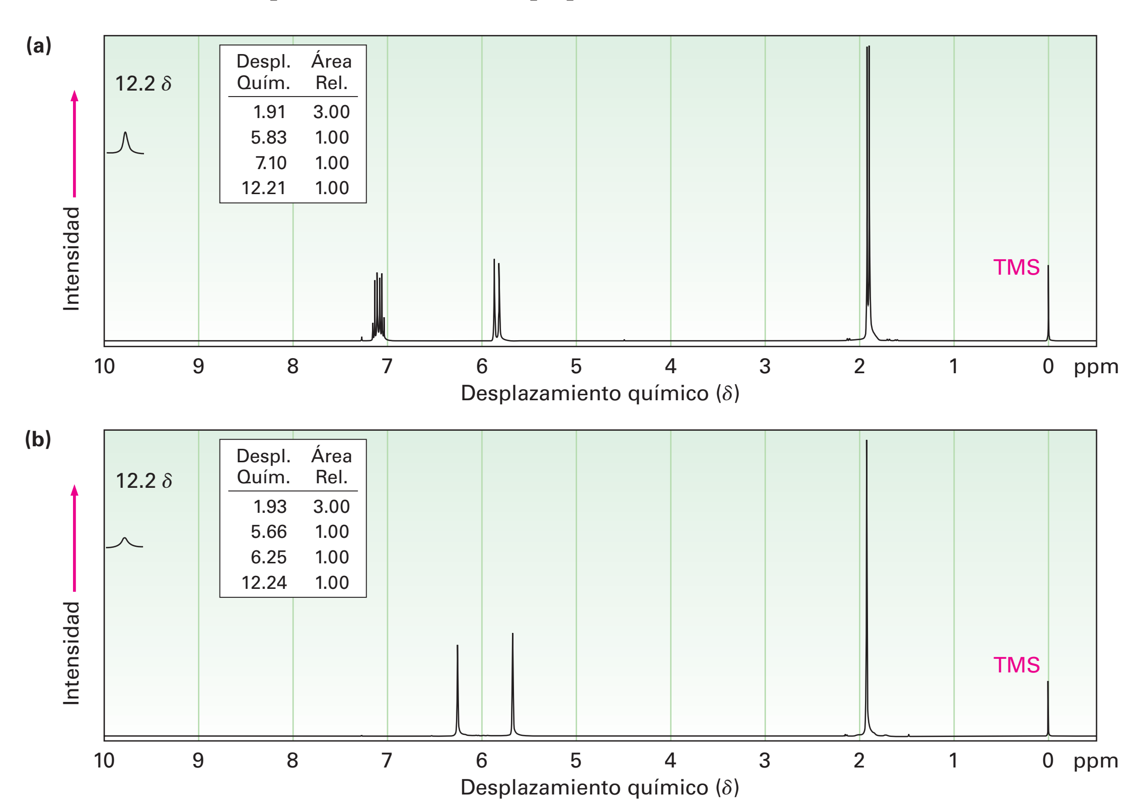
3-Fosfomevalonato 5-difosfato

Isopentenil difosfato

20.60 Proponga una estructura para un compuesto, C_4H_7N, que tiene los siguientes espectros de IR y de ^{1}H-RMN:



20.61 Los dos espectros de [1]H-RMN aquí mostrados pertenecen al ácido crotónico (*trans*-$CH_3CH{=}CHCO_2H$) y al ácido metacrílico [$H_2C{=}C(CH_3)CO_2H$]. ¿Cuál espectro corresponde a cada ácido? Explique.



(a)

Despl. Quím.	Área Rel.
1.91	3.00
5.83	1.00
7.10	1.00
12.21	1.00

(b)

Despl. Quím.	Área Rel.
1.93	3.00
5.66	1.00
6.25	1.00
12.24	1.00

20.62 Proponga estructuras para los ácidos carboxílicos que muestren los siguientes picos en sus espectros de ^{13}C-RMN. Suponga que los tipos de carbonos (1º, 2º, 3º, 4º) han sido asignados por RMN-DEPT.

(a) $C_7H_{12}O_2$: 25.5 δ (2°), 25.9 δ (2°), 29.0 δ (2°), 43.1 δ (3°), 183.0 δ (4°)

(b) $C_8H_8O_2$: 21.4 δ (1°), 128.3 δ(4°), 129.0 δ (3°), 129.7 δ (3°), 143.1 δ (4°), 168.2 δ (4°)

20.63 Los ácidos carboxílicos que tienen un segundo grupo carbonilo alejado a dos átomos pierden CO_2 (*se descarboxilan*) a través de un ion enolato intermediario cuando se tratan con una base. Escriba el mecanismo de esta reacción de descarboxilación utilizando flechas curvas para mostrar el flujo electrónico en cada paso.

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH \xrightarrow[H_2O]{NaOH} \left[CH_3\overset{O^-}{\overset{|}{C}}{=}CH_2\right] + CO_2 \xrightarrow{H_2O} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$$

Un ion enolato

20.64 En la reacción de Ritter, un alqueno reacciona con un nitrilo en presencia de ácido sulfúrico acuoso fuerte para producir una amida. Proponga un mecanismo.

1-metilciclohexeno $\xrightarrow[H_2O,\ H_2SO_4]{CH_3C{\equiv}N}$ N-(1-metilciclohexil)acetamida (H_3C, N–H, $C(=O)CH_3$)

21

Las vidas de los escaladores dependen de sus cuerdas, por lo general hechas de un polímero de nylon preparado por una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo.

Derivados de los ácidos carboxílicos: reacciones de sustitución nucleofílica en el grupo acilo

Los **derivados de los ácidos carboxílicos** se relacionan muy de cerca con los ácidos carboxílicos y los nitrilos que se explicaron en el capítulo anterior; son compuestos en los cuales un grupo acilo está unido a un átomo o a un sustituyente electronegativo que puede actuar como un grupo saliente en una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo que vimos brevemente en *Introducción a los compuestos carbonílicos*:

$$\mathrm{R{-}C({=}O){-}Y} \; + \; :\mathrm{Nu}^- \longrightarrow \mathrm{R{-}C({=}O){-}Nu} \; + \; :\mathrm{Y}^-$$

Se conocen muchos tipos de derivados de ácido, pero sólo nos referiremos a cuatro de los más comunes: **halogenuros de ácido**, **anhídridos de ácido**, **ésteres** y **amidas**. Los ésteres y las amidas son comunes en el laboratorio y en bioquímica, mientras que los halogenuros de ácido y los anhídridos de ácido sólo se utilizan en el laboratorio. Los **tioésteres** y los **fosfatos de acilo** se encuentran principalmente en bioquímica. Observe la similitud estructural entre los anhídridos de ácido y los fosfatos de acilo.

Ácido carboxílico	Halogenuro de ácido	Anhídirido de ácido	Éster
$\mathrm{R{-}C({=}O){-}OH}$	$\mathrm{R{-}C({=}O){-}X}$	$\mathrm{R{-}C({=}O){-}O{-}C({=}O){-}R'}$	$\mathrm{R{-}C({=}O){-}OR'}$
	(X = Cl, Br)		

Amida	Tioéster	Fosfato de acilo
$\mathrm{R{-}C({=}O){-}NH_2}$	$\mathrm{R{-}C({=}O){-}SR'}$	$\mathrm{R{-}C({=}O){-}O{-}P({=}O)(O^-){-}O^-}$ (o OR′)

OWL Ingrese a OWL para Química orgánica en **www.cengage.com/owl** para ver tutoriales y simulaciones, desarrollar habilidades para resolver problemas y una completa asignación de tareas en línea por parte de su profesor.

¿Por qué este capítulo? Los derivados de los ácidos carboxílicos se encuentran entre las moléculas más difundidas en la química de laboratorio y en las rutas biológicas. Por lo tanto, es fundamental su estudio y su reacción primaria —sustitución nucleofílica en el grupo acilo—, para comprender la química orgánica. Comenzaremos este capítulo al aprender a nombrar a los derivados de los ácidos carboxílicos y después trataremos la química de las reacciones de sustitución en el grupo acilo.

21.1 Nomenclatura de los derivados de los ácidos carboxílicos

Halogenuros de ácido, RCOX

Los halogenuros de ácido se nombran al identificar primero el grupo acilo y después el halogenuro, como se describió anteriormente en la **sección 20.1**, y como se muestra en la tabla 20.1 en la página 780, el nombre del grupo acilo se deriva del nombre del ácido carboxílico al reemplazar la terminación *-ico* (u *-oico*) con *-ilo* (u *-oilo*) y al suprimir la palabra *ácido* o la terminación del *ácido -carboxílico* con *-carbonilo*. Para mantener las cosas interesantes, sin embargo, la IUPAC reconoce ocho excepciones para las que se utiliza -ilo en lugar de un -oilo final: fórmico (formilo), acético (acetilo), propiónico (propionilo), butírico (butiril), oxálico (oxalilo), malónico (malonilo), succínico (succinilo) y glutárico (glutarilo).

H_3C–C(=O)–Cl

Cloruro de acetilo

C_6H_5–C(=O)–Br

Bromuro de benzoilo

C_6H_{11}–C(=O)–Cl

Cloruro de ciclohexancarbonilo

Anhídridos de ácido, RCO_2COR'

Los anhídridos simétricos de ácidos monocarboxílicos no sustituidos y los anhídridos cíclicos de ácidos dicarboxílicos se nombran al reemplazar la palabra *ácido* por la palabra *anhídrido*.

H_3C–C(=O)–O–C(=O)–CH_3

Anhídrido acético

C_6H_5–C(=O)–O–C(=O)–C_6H_5

Anhídrido benzoico

Anhídrido succínico

Los anhídridos asimétricos, aquellos preparados a partir de dos ácidos carboxílicos diferentes, se nombran citando los dos ácidos en orden alfabético y luego añadiendo la palabra *anhídrido*.

H_3C–C(=O)–O–C(=O)–C_6H_5

Anhídrido acético benzoico

Ésteres, RCO_2R'

Los ésteres se nombran identificando primero el nombre del grupo alquilo unido al oxígeno y luego el ácido carboxílico, y reemplazando la terminación *-ico* por *-ato*.

Acetato de etilo **Malonato de dimetilo** **Ciclohexancarboxilato de *ter*-butilo**

Amidas, $RCONH_2$

Las amidas con un grupo $-NH_2$ no sustituido se nombran reemplazando la terminación *-oico* o *-ico* por *-amida* y suprimiendo la palabra *ácido*, o al reemplazar la terminación *-carboxílico* con *-carboxamida* y suprimiendo la palabra *ácido*.

Acetamida **Hexanamida** **Ciclopentan carboxamida**

Si se sustituye posteriormente el átomo de nitrógeno, el compuesto se nombra al identificar primero los grupos sustituyentes y después la amida principal. Los sustituyentes son precedidos por la letra *N* para identificar que están unidos directamente al nitrógeno.

***N*-Metilpropanamida** ***N,N*-Dietilciclohexancarboxamida**

Tioésteres, RCOSR'

Los tioésteres se nombran igual que los ésteres correspondientes. Si el éster relacionado tiene un nombre común, se añade al nombre del carboxilato el prefijo *tio-*. Por ejemplo, el acetato se vuelve tioacetato. Si el éster relacionado tiene un nombre sistemático, se reemplaza la terminación *-ato* o *-carboxilato* por *-tioato* o *-carbotioato*; por ejemplo, el butanoato se vuelve butanotioato y el ciclohexanocarboxilato se convierte en ciclohexanocarbotioato.

Tioacetato de metilo **Butantioato de etilo** **Ciclohexancarbotioato de metilo**

Fosfatos de acilo, $RCO_2PO_3{}^{2-}$ y $RCO_2PO_3R'^{-}$

Los fosfatos de acilo se nombran citando el grupo acilo anteponiendo la palabra *fosfato*. Si un grupo acilo está unido a uno de los oxígenos del fosfato, se identifica después del nombre del grupo acilo. En bioquímica, los fosfatos de acil adenosilo son particularmente comunes.

Fosfato de benzoilo **Fosfato de acetil adenosilo**

En la tabla 21.1 se muestra un resumen de las reglas de nomenclatura para los derivados de los ácidos carboxílicos.

Tabla 21.1 Nomenclatura de los derivados de los ácidos carboxílicos

Grupo funcional	Estructura	Terminación del nombre
Ácido carboxílico	RCOOH	*ácido -oico* *(ácido carboxílico)*
Halogenuro de ácido	RCOX	*halogenuro -oilo* *(halogenuro -carbonilo)*
Anhídrido de ácido	RCOOCOR′	*anhídrido -ico*
Amida	RCONH$_2$ (NHR, NR$_2$)	*-amida* *(-carboxamida)*
Éster	RCOOR′	*-ato* *(carboxilato)*
Tioéster	RCOSR′	*-tioato* *(carbotioato)*
Fosfato de acilo	RCOOPO$_3^{2-}$ (OR′)	*fosfato -ilo*

Problema 21.1

Dé los nombres IUPAC para las siguientes sustancias:

(a) $CH_3CH(CH_3)CH_2CH_2COCl$ (b) ciclohexil–CH_2CONH_2 (c) $CH_3CH(CH_3)COCH(CH_3)CH_3$

(d) $(C_6H_5CO)_2O$ (e) ciclopentil–$C(=O)OCH(CH_3)CH_3$ (f) ciclopentil–$O–C(=O)–CH(CH_3)CH_3$

(g) $H_2C{=}CHCH_2CH_2C(=O)NHCH_3$ (h) $H_3C–CH(OH)–C(=O)OPO_3^{2-}$ (i) $(H_3C)_2C{=}C(CH_3)–C(=O)–SCH_2CH_3$

Problema 21.2

Dibuje las estructuras que correspondan a los siguientes nombres:

(a) Benzoato de fenilo

(b) *N*-Etil-*N*-metilbutanamida

(c) Cloruro de 2,4-dimetilpentanoílo

(d) 1-Metilciclohexanocarboxilato de metilo

(e) 3-Oxopentanoato de etilo

(f) Metil *p*-bromobencenotioato

(g) Anhídrido fórmico propanoico

(h) Bromuro de *cis*-2-metilciclopentanocarbonilo

21.2 Reacciones de sustitución nucleofílica en el grupo acilo

La adición de un nucleófilo a un enlace polar C=O es el paso clave en tres de las cuatro reacciones principales del grupo carbonilo. En el capítulo 19 vimos que cuando se adiciona un nucleófilo a un aldehído o a una cetona, el intermediario tetraédrico formado inicialmente puede protonarse para producir un alcohol. Sin embargo, cuando se adiciona un nucleófilo a un derivado de ácido carboxílico se sigue un curso de reacción diferente. El intermediario tetraédrico formado inicialmente elimina uno de los dos sustituyentes unidos originalmente al carbono del grupo carbonilo, lo que conduce a una **reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo** neta **(figura 21.1)**.

La diferencia en el comportamiento entre los aldehídos/cetonas y los derivados de ácidos carboxílicos es una consecuencia de la estructura. Los derivados de ácidos carboxílicos tienen un carbono de un grupo acilo unido a un grupo –Y que puede salir como un anión estable. Tan pronto como se forma el intermediario tetraédrico, se expulsa el grupo saliente para generar un nuevo compuesto carbonílico. Sin embargo, los aldehídos y las cetonas no tienen tal grupo saliente y, por lo tanto, no experimentan la sustitución.

Grupo saliente — R–C(=O)–Y — **Derivado de ácido carboxílico**

No son un grupo sliente — R–C(=O)–H — **Aldehído**; R–C(=O)–R′ — **Cetona**

(a) Aldehído o cetona: adición nucleofílica

Ion alcóxido intermediario

(b) Derivado de ácido carboxílico: sustitución nucleofílica en el grupo acilo

Ion alcóxido intermediario

Figura 21.1 Los mecanismos generales de adición nucleofílica y reacciones de sustitución nucleofílica en el grupo acilo. Ambas reacciones comienzan con la adición de un nucleófilo a un enlace polar C=O para dar un ion alcóxido intermediario tetraédrico. **(a)** El intermediario formado a partir de un aldehído o cetona es protonado para dar un alcohol, pero **(b)** el intermediario formado a partir de un derivado de ácido carboxílico expulsa un grupo saliente para dar un compuesto carbonilo nuevo.

El efecto neto de la secuencia de adición/eliminación es una sustitución del nucleófilo por el grupo —Y unido originalmente al carbono del grupo acilo. Así, la reacción general es similar superficialmente al tipo de sustitución nucleofílica que ocurre durante una reacción S_N2 **(sección 11.3)**, pero los mecanismos de las dos reacciones son completamente diferentes. Una reacción S_N2 ocurre en un solo paso por el desplazamiento por atrás de un grupo saliente; una sustitución nucleofílica en el grupo acilo tiene lugar en dos pasos e involucra un intermediario tetraédrico.

Problema 21.3

Muestre el mecanismo de la siguiente reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo, utilizando flechas curvas para indicar el flujo electrónico en cada paso:

$$C_6H_5COCl \xrightarrow[CH_3OH]{Na^+\ ^-OCH_3} C_6H_5COOCH_3$$

Reactividad relativa de los derivados de los ácidos carboxílicos

La etapa inicial de adición y la etapa de eliminación subsecuente pueden afectar la rapidez general de una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo, pero por lo regular el paso de adición es el paso limitante de la velocidad; por lo tanto, cualquier factor que haga al grupo carbonilo más reactivo frente a los nucleófilos favorece el proceso de sustitución.

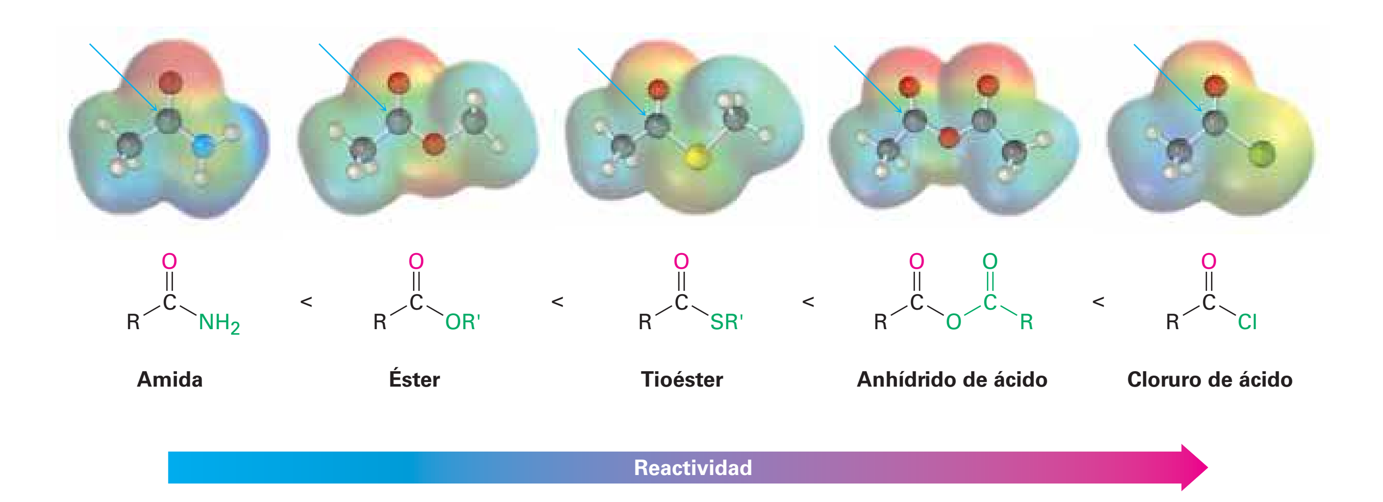
Los factores estéricos y electrónicos son importantes en la determinación de la reactividad. Desde el punto de vista estérico, en una serie de derivados de ácido similares encontramos que los grupos carbonilo sin impedimentos y accesibles reaccionan

con los nucleófilos con más facilidad que como lo hacen los grupos con impedimento estérico. El orden de reactividad es

$R_3C-C(=O)- < R_2HC-C(=O)- < RH_2C-C(=O)- < H_3C-C(=O)-$

Reactividad

Desde el punto de vista electrónico, se encuentra que los compuestos de acilo fuertemente polarizados reaccionan con más fácilidad que los menos polares. Así, los cloruros de ácido son los más reactivos debido a que el átomo de cloro electronegativo atrae densidad electrónica del carbono del grupo carbonilo, mientras que las amidas son las menos reactivas. Aunque de manera sutil, los mapas de potencial electrostático de varios derivados de ácidos carboxílicos indican las diferencias mediante la intensidad del color azul relativo en los carbonos del C=O. Es difícil de colocar en esta escala los fosfatos de acilo debido a que no se utilizan en el laboratorio, pero en los sistemas biológicos parece que son un poco más reactivos que los tioésteres.



La manera en la que varios sustituyentes afectan la polarización de un grupo carbonilo es similar a la forma en que afectan la reactividad de un anillo aromático frente a la sustitución electrofílica **(sección 16.5)**. Por ejemplo, un sustituyente cloro atrae inductivamente densidad electrónica de un grupo acilo de la misma forma en la que atrae densidad electrónica de los anillos aromáticos y, por lo tanto, los desactiva. De manera similar, los sustituyentes amino, metoxilo y metilitio donan electrones por resonancia a los grupos acilo de la misma manera en la que donan electrones a los anillos aromáticos y, por tanto, los activan.

Como consecuencia de estas diferencias de reactividad, por lo general es posible convertir un derivado de ácido más reactivo en uno menos reactivo. Por ejemplo, los cloruros de ácido pueden convertirse directamente en anhídridos, tioésteres, ésteres y amidas, pero las amidas no pueden convertirse directamente en ésteres, tioésteres, anhídridos o cloruros de ácido. Por lo tanto, el recordar el orden de reactividad es una forma de mantener la pista de un gran número de reacciones **(figura 21.2)**. Como se notó previamente, otra consecuencia es que sólo los fosfatos de acilo, los tioésteres, los ésteres y las amidas se encuentran comúnmente en la naturaleza. Los halogenuros

de ácido y los anhídridos de ácido reaccionan con el agua con tanta rapidez que no pueden existir por mucho tiempo en los organismos vivos.

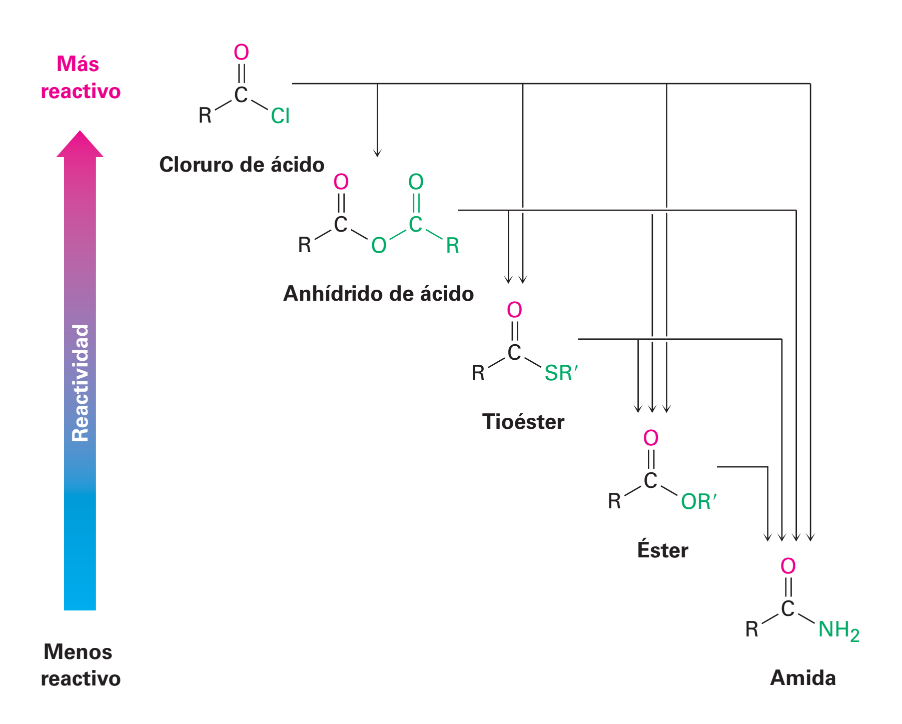


Figura 21.2 Las interconversiones de los derivados de los ácidos carboxílicos. Un derivado de ácido más reactivo puede convertirse en uno menos reactivo, pero no a la inversa.

Al estudiar la química de los derivados de ácidos carboxílicos en las siguientes secciones nos concentraremos extensamente en las reacciones de unos cuantos nucleófilos y veremos que siguen ocurriendo los mismos tipos de reacciones **(figura 21.3)**.

- **Hidrólisis** La reacción con agua para producir un ácido carboxílico
- **Alcohólisis** La reacción con un alcohol para producir un éster
- **Aminólisis** La reacción con amoniaco o una amina para producir una amida
- **Reducción** La reacción con un agente reductor hidruro para producir un aldehído o un alcohol
- **Reacción de Grignard** La reacción con un reactivo organometálico para producir una cetona o un alcohol

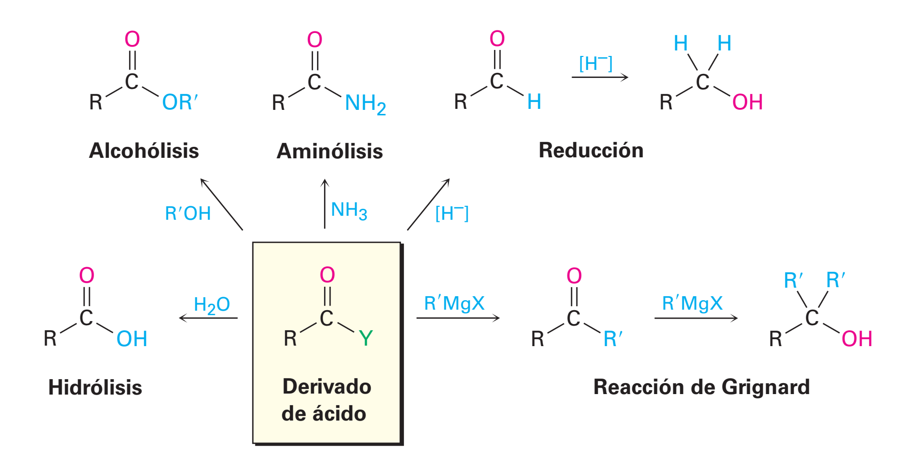


Figura 21.3 Algunas reacciones generales de los derivados de ácidos carboxílicos.

Ejemplo resuelto 21.1 Predicción del producto de una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo

Prediga el producto de la siguiente reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo del cloruro de benzoilo con 2-propanol:

$$C_6H_5COCl \xrightarrow{CH_3CH(OH)CH_3} ?$$

Cloruro de benzoilo

Estrategia

Una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo involucra la sustitución de un nucleófilo por un grupo saliente en un derivado de ácido carboxílico. Identifique el grupo saliente (Cl^- en el caso de un cloruro de ácido) y el nucleófilo (un alcohol en este caso), y reemplace uno por el otro. El producto es el benzoato de isopropilo.

Solución

Grupo saliente: Cl; Nucleófilo: :ÖH (CH_3CHCH_3)

$$C_6H_5COCl \xrightarrow{CH_3CH(OH)CH_3} C_6H_5COOCH(CH_3)_2$$

Cloruro de benzoilo → **Benzoato de isopropilo**

Problema 21.4

Clasifique los compuestos en cada uno de los siguientes conjuntos en orden de su reactividad esperada frente a la sustitución nucleofílica en el grupo acilo:

(a) CH_3COCl, CH_3COOCH_3, CH_3CONH_2

(b) $CH_3COOCH_2CH_3$, $CH_3COOCH_2CCl_3$, $CH_3COOCH(CF_3)_2$

Problema 21.5

Prediga los productos de las siguientes reacciones de sustitución nucleofílica en el grupo acilo:

(a) $H_3C{-}CO{-}OCH_3 \xrightarrow[H_2O]{NaOH} ?$

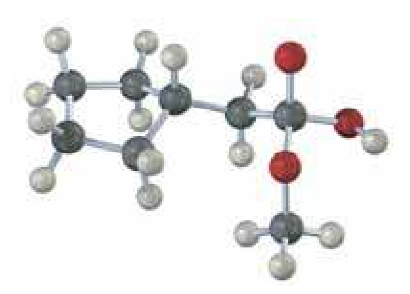
(b) $H_3C{-}CO{-}Cl \xrightarrow{NH_3} ?$

(c) $H_3C{-}CO{-}O{-}CO{-}CH_3 \xrightarrow[CH_3OH]{Na^+\ ^-OCH_3} ?$

(d) $H_3C{-}CO{-}SCH_3 \xrightarrow{CH_3NH_2} ?$

Problema 21.6

La siguiente estructura representa un ion alcóxido tetraédrico intermediario formado por la adición de un nucleófilo a un derivado de un ácido carboxílico. Identifique el nucleófilo, el grupo saliente, el derivado de ácido inicial y el producto final.



21.3 Reacciones de sustitución nucleofílica en el grupo acilo de los ácidos carboxílicos

La sustitución nucleofílica directa en el grupo acilo de un ácido carboxílico es difícil en el laboratorio debido a que el $-OH$ es un mal grupo saliente **(sección 11.3)**. Así, por lo general es necesario incrementar la reactividad del ácido, ya sea utilizando un ácido fuerte como catalizador para protonar el grupo carboxilo y hacerlo un mejor electrófilo, o convirtiendo el grupo $-OH$ en un mejor grupo saliente. Sin embargo, en las circunstancias correctas los cloruros de ácido, anhídridos, ésteres y amidas pueden prepararse a partir de ácidos carboxílicos por reacciones de sustitución nucleofílica en el grupo acilo.

Conversión de los ácidos carboxílicos en cloruros de ácido

En el laboratorio los ácidos carboxílicos se convierten en cloruros de ácido cuando se tratan con cloruro de tionilo, $SOCl_2$.

$$\text{Ácido 2,4,6-trimetilbenzoico} \xrightarrow[CHCl_3]{SOCl_2} \text{Cloruro de 2,4,6-trimetilbenzoilo} + HCl + SO_2$$

Ácido 2,4,6-trimetilbenzoico **Cloruro de 2,4,6-trimetilbenzoilo**

La reacción ocurre a través de una sustitución nucleofílica en el grupo acilo en la que el ácido carboxílico se convierte primero en un intermediario clorosulfito de acilo reemplazando el $-OH$ del ácido con un mejor grupo saliente. El clorosulfito entonces reacciona con un ion cloruro nucleofílico. Recuerde de la **sección 17.6** que un

clorosulfito análogo está involucrado en la reacción de un alcohol con $SOCl_2$ para producir un cloruro de alquilo.

Ácido carboxílico — Un clorosulfito — Cloruro de ácido

Conversión de los ácidos carboxílicos en anhídridos de ácido

Los anhídridos de ácido se pueden obtener a partir de dos moléculas de ácido carboxílico al utilizar un fuerte calentamiento para eliminar 1 equivalente de agua. Sin embargo, debido a que se necesitan altas temperaturas, por lo general sólo se prepara anhídrido acético de esta manera.

$$2\ H_3C{-}CO{-}OH \xrightarrow{800\ °C} H_3C{-}CO{-}O{-}CO{-}CH_3 + H_2O$$

Ácido acético — Anhídrido acético

Conversión de los ácidos carboxílicos en ésteres

Quizá la reacción de los ácidos carboxílicos más útil es su conversión en ésteres. Existen muchos métodos para efectuar la transformación, incluyendo la reacción S_N2 que vimos en la **sección 11.3** de un anión carboxilato con un halogenuro de alquilo primario.

$$CH_3CH_2CH_2CO{-}O^-\ Na^+ + CH_3{-}I \xrightarrow[S_N2]{\text{reacción}} CH_3CH_2CH_2CO{-}O{-}CH_3 + NaI$$

Butanoato de sodio — Butanoato de metilo (97%)

Los ésteres también pueden sintetizarse por una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo catalizada por ácido de un ácido carboxílico con un alcohol, un proceso llamado **reacción de esterificación de Fischer**. Desafortunadamente, la necesidad de utilizar un exceso de alcohol líquido como disolvente limita el método a la síntesis de ésteres de metilo, etilo, propilo y butilo.

$$C_6H_5CO{-}OH + CH_3CH_2OH \underset{\text{catalizador}}{\overset{HCl}{\rightleftharpoons}} C_6H_5CO{-}OCH_2CH_3 + H_2O$$

Ácido benzoico — Benzoato de etilo (91%)

En la **figura 21.4** se muestra el mecanismo de la reacción de esterificación de Fischer. Los ácidos carboxílicos no son lo suficientemente reactivos para experimentar directamente la adición nucleofílica, pero su reactividad se incrementa en gran medida en presencia de un ácido fuerte como HCl o H_2SO_4. El ácido mineral protona el átomo de oxígeno del grupo carbonilo, por lo que le da una carga positiva al ácido carboxílico

y lo vuelve mucho más reactivo. La posterior pérdida de agua del intermediario tetraédrico genera el producto éster.

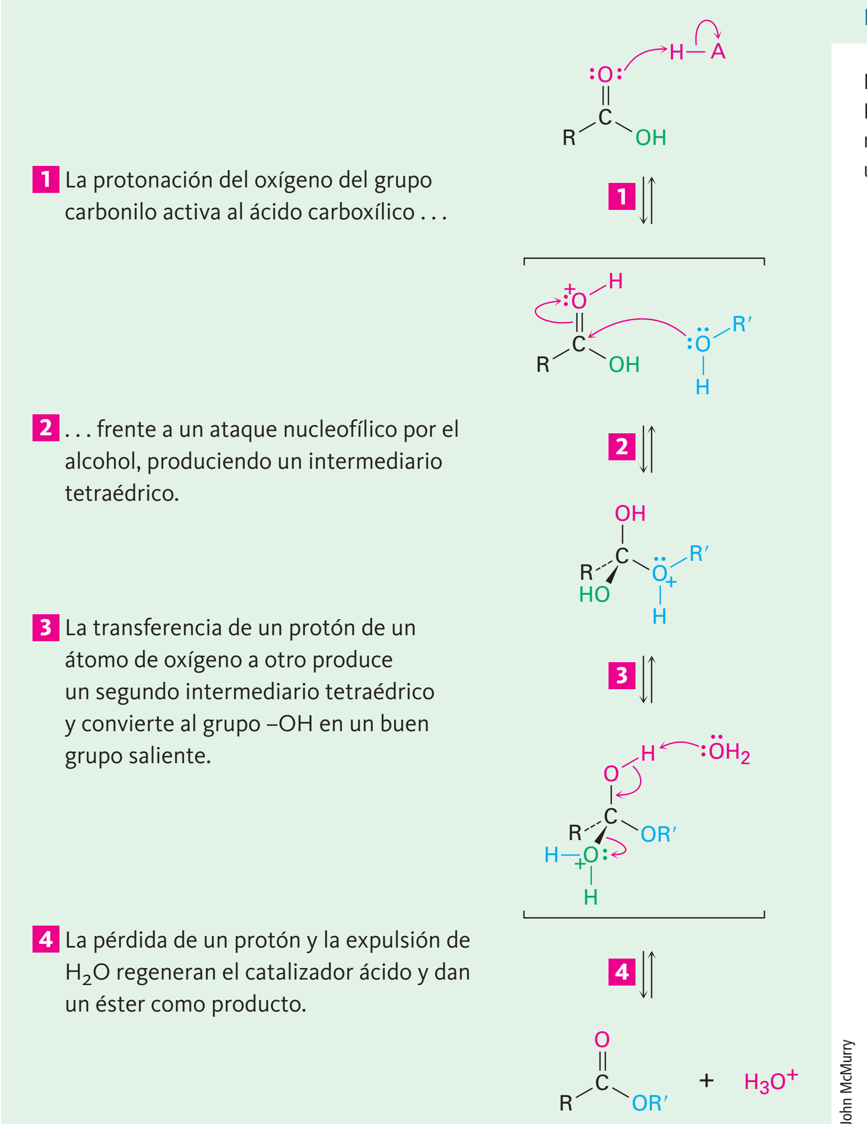


Figura 21.4 | **MECANISMO**

El mecanismo de la esterificación de Fischer. La reacción es una sustitución nucleofílica en el grupo acilo por ácido de un ácido carboxílico catalizada.

El efecto neto de la esterificación de Fischer es la sustitución de un grupo −OH por −OR′. Todos los pasos son reversibles y la reacción por lo general tiene un equilibrio cercano a 1. Por tanto, la formación de ésteres es favorecida cuando un exceso de alcohol es usado como disolvente, pero la formación de ácido carboxílico es favorecida cuando está presente un gran exceso de agua.

La evidencia que soporta el mecanismo que se muestra en la figura 21.4 proviene de los experimentos de marcaje con isótopos. Cuando el metanol marcado con ^{18}O reacciona con ácido benzoico, se encuentra que el benzoato de metilo producido está marcado con ^{18}O pero el agua producida no está marcada. Por lo tanto, el enlace C−OH

del ácido carboxílico es el que se rompe durante la reacción en lugar del enlace CO−H y el enlace RO−H del alcohol es el que se rompe en vez del enlace R−OH.

Estos enlaces se rompen

$$C_6H_5COOH + CH_3\overset{*}{O}{-}H \xrightleftharpoons[\text{catalizador}]{\text{HCl}} C_6H_5CO\overset{*}{O}CH_3 + HOH$$

Problema 21.7

¿Cómo podría preparar los siguientes ésteres a partir de los ácidos correspondientes?

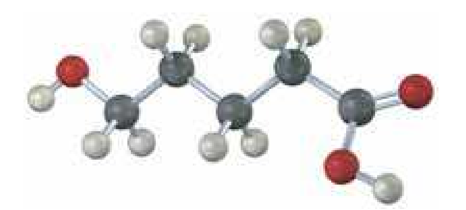
(a) $H_3C{-}C(=O){-}O{-}CH_2CH_2CH_2CH_3$

(b) $CH_3CH_2CH_2{-}C(=O){-}O{-}CH_3$

(c) ciclopentil$-C(=O){-}O{-}CH(CH_3)_2$

Problema 21.8

Si la siguiente molécula se trata con un catalizador ácido, ocurre una reacción de esterificación intramolecular. ¿Cuál es la estructura del producto? (*Intramolecular* significa dentro de la misma molécula.)



Conversión de los ácidos carboxílicos en amidas

Las amidas son difíciles de preparar mediante la reacción directa de los ácidos carboxílicos con aminas debido a que éstas son bases que convierten a los grupos carboxilo ácidos en sus aniones carboxilato no reactivos. Así que debe reemplazarse el −OH por un mejor grupo saliente no ácido. En la práctica, las aminas se preparan generalmente tratando al ácido carboxílico con diciclohexilcarbodiimida (DCC) para activarlo, seguido por la adición de la amina. El ácido se adiciona primero a un enlace C=N de la DCC y después se efectúa la sustitución nucleofílica en el grupo acilo por la amina, como se muestra en la **figura 21.5**. Alternativamente, y dependiendo del disolvente de la reacción, el intermediario acilo reactivo también podría reaccionar con un segundo equivalente de ion carboxilato para generar un anhídrido de ácido que reacciona con la amina. El producto de cualquier ruta es el mismo.

En la **sección 26.7** veremos que el método inducido por DCC para la formación de amidas es el paso clave en la síntesis en el laboratorio de proteínas pequeñas o *péptidos*. Por ejemplo, cuando un aminoácido con su NH_2 que no presenta reactividad y un segundo aminoácido con su $-CO_2H$ que no presenta reactividad son tratados con DCC, se forma un dipéptido.

$$RHN{-}CH(R_1){-}COOH + H_2N{-}CH(R_2){-}COOR' \xrightarrow{\text{DCC}} RHN{-}CH(R_1){-}C(=O){-}NH{-}CH(R_2){-}COOR'$$

Aminoácido 1 **Aminoácido 2** **Dipéptido**

Figura 21.5 | **MECANISMO**

El mecanismo de la formación de amidas por la reacción de un ácido carboxílico y una amina con diciclohexilcarbodiimida (DCC).

Conversión de los ácidos carboxílicos en alcoholes

En la **sección 17.4** dijimos que los ácidos carboxílicos se reducen por $LiAlH_4$ para dar alcoholes primarios, pero en ese momento diferimos la explicación del mecanismo de la reacción. De hecho, la reducción es una reacción de sustitución nucleofílica en el

grupo acilo en la que el −H reemplaza al −OH para dar un aldehído, el cual se reduce posteriormente a un alcohol primario por una adición nucleofílica. El intermediario aldehído es mucho más reactivo que el ácido inicial, porque reacciona inmediatamente y no se aísla.

"H⁻" (LiAlH₄) → "H⁻" (LiAlH₄) → H_3O^+ →

Un ácido carboxílico | Un aldehído (no aislado) | Un ion alcóxido | Un alcohol 1°

Debido a que el ion hidruro es una base así como un nucleófilo, el verdadero paso de sustitución nucleofílica en el grupo acilo tiene lugar en el ion carboxilato en vez de en el ácido carboxílico libre y da un *dianión* intermediario con alta energía. En este intermediario, los dos oxígenos, sin duda, están formando un complejo con una especie ácida de Lewis del aluminio. Por lo tanto, la reacción es relativamente difícil y las reducciones de ácidos requieren temperaturas más altas y tiempos de reacción prolongados.

"H⁻" (LiAlH₄) → "H⁻" (LiAlH₄) →

Un ácido carboxílico | Un carboxilato | Un dianión | Un aldehído

Alternativamente, el borano en tetrahidrofurano (BH_3/THF) es un reactivo útil para la reducción de ácidos carboxílicos a alcoholes primarios. La reacción de un ácido con BH_3/THF ocurre rápidamente a temperatura ambiente y con frecuencia se prefiere este procedimiento a la reducción con $LiAlH_4$ debido a que es relativamente fácil y seguro. El borano reacciona más rápido con ácidos carboxílicos que con cualquier otro grupo funcional, por lo que permite transformaciones selectivas tal como se muestra abajo con el ácido *p*-nitrofenilacético. Si la reducción del ácido *p*-nitrofenilacético se hiciera con $LiAlH_4$, se reducirían los grupos nitro y carboxilo.

1. BH_3, THF
2. H_3O^+

Ácido *p*-nitrofenilacético → **2-(*p*-Nitrofenil)etanol (94%)**

Conversiones biológicas de los ácidos carboxílicos

La conversión directa de un ácido carboxílico en un derivado de acilo por la sustitución nucleofílica en el grupo acilo no ocurre en bioquímica. En el laboratorio, el ácido primero debe activarse convirtiendo al −OH en un mejor grupo saliente. Con frecuencia se efectúa esta activación en los organismos vivos por la reacción del ácido con trifosfato de adenosina (ATP) para dar un grupo fosfato de acil adenosina, o *acil adenilato,* un anhídrido mezcla entre un ácido carboxílico y un monofosfato de adenosina (AMP, también conocido como ácido adenílico). Por ejemplo, en la biosíntesis de grasas, un ácido carboxílico de cadena larga reacciona con ATP para dar un acil adenilato, seguido por la sustitución nucleofílica en el grupo acilo de un grupo tiol en la coenzima A para dar la acil CoA correspondiente **(figura 21.6)**.

Figura 21.6 | **MECANISMO**

En la biosíntesis de los ácidos grasos, un ácido carboxílico es activado por la reacción con ATP para dar un acil adenilato, el cual experimenta una sustitución nucleofílica en el grupo acilo con el grupo −SH en la coenzima A. (ATP = trifosfato de adenosina; AMP = monofosfato de adenosina.)

1 El ATP es activado por la coordinación al ion magnesio y la adición nucleofílica de un carboxilato del ácido graso a fósforo produce un intermediario pentacoordinado . . .

ATP

Mg^{2+}

Intermediario pentacoordinado

2 . . . el cual expulsa como grupo saliente al ion difosfato (PP_i) y da un fosfato de acil adenosilo en un proceso análogo a una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo.

(PP_i)

Fosfato acetil adenosilato (acil adenilato)

3 El grupo –SH de la coenzima A se adiciona al fosfato de acil adenosilo, dando un intermediario alcóxido tetraédrico . . .

4 . . . el cual expulsa como grupo saliente al monofosfato de adenosina (AMP) y produce la acil CoA grasa.

Acil CoA grasa + **AMP**

Nótese que el primer paso en la figura 21.6, la reacción del carboxilato con ATP para dar un acil adenilato, es una sustitución nucleofílica en el grupo acilo en el *fósforo*. Primero se adiciona el carboxilato al enlace P=O, dando un intermediario fósforo pentacoordinado que expulsa como grupo saliente al ion difosfato.

21.4 Química de los halogenuros de ácido

Preparación de los halogenuros de ácido

Como vimos en la sección previa, los cloruros de ácido se preparan a partir de ácidos carboxílicos por la reacción con cloruro de tionilo ($SOCl_2$). La reacción similar de un ácido carboxílico con tribromuro de fósforo (PBr_3) produce el bromuro de ácido.

$$RCOOH \xrightarrow{SOCl_2} RCOCl \qquad RCOOH \xrightarrow[\text{Éter}]{PBr_3} RCOBr$$

Reacciones de los halogenuros de ácido

Los halogenuros de ácido se encuentran entre los derivados de ácidos carboxílicos más reactivos y pueden convertirse en muchos tipos de compuestos por mecanismos de sustitución nucleofílica en el grupo acilo. El halógeno puede reemplazarse por −OH para producir un ácido, por −OCOR para producir un anhídrido, por −OR para producir un éster, por $-NH_2$ para producir una amida o por R′ para producir una cetona. Además, la reducción de un halogenuro de ácido produce un alcohol primario y la reacción con un reactivo de Grignard produce un alcohol terciario. Aunque las reacciones que discutiremos en esta sección están ilustradas para cloruros de ácido, procesos similares tienen lugar con otros halogenuros de ácido.

$$RCOCl \xrightarrow{R'CO_2^-} RCOOCOR' \text{ (Anhídrido de ácido)}$$
$$RCOCl \xrightarrow{R'OH} RCOOR' \text{ (Éster)}$$
$$RCOCl \xrightarrow{NH_3} RCONH_2 \text{ (Amida)}$$
$$RCOCl \xrightarrow{H_2O} RCOOH \text{ (Ácido carboxílico)}$$
$$RCOCl \xrightarrow{R'_2CuLi} RCOR' \text{ (Cetona)}$$

Cloruro de ácido

Conversión de los halogenuros de ácido en ácidos: hidrólisis Los cloruros de ácido reaccionan con agua para producir ácidos carboxílicos. Esta reacción de hidrólisis es un proceso típico de sustitución nucleofílica en el grupo acilo y comienza por el ataque del agua en el grupo carbonilo del cloruro de ácido. El intermediario tetraédrico experimenta la eliminación del Cl^- y la pérdida del H^+ para dar como producto el ácido carboxílico más HCl.

$$RCOCl + :\ddot{O}H_2 \longrightarrow [\text{intermediario tetraédrico} \longrightarrow RCO\overset{+}{O}H_2 \xrightarrow{:Base}] \longrightarrow RCOOH$$

Un cloruro de ácido — Un ácido carboxílico

Debido a que durante la hidrólisis se genera HCl, la reacción se realiza con frecuencia en la presencia de una base como piridina o NaOH para eliminar el HCl y prevenir que ocasione reacciones laterales.

Conversión de los halogenuros de ácido en anhídridos La reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo de un cloruro de ácido con un anión carboxilato da un anhídrido de ácido. Los anhídridos simétricos y asimétricos pueden prepararse de esta manera.

Éter, 25 °C

Formiato de sodio + Cloruro de acetilo → Anhídrido acético fórmico (64%)

Conversión de los halogenuros de ácido en ésteres: alcohólisis Los cloruros de ácido reaccionan con los alcoholes para producir ésteres en un proceso análogo a su reacción con agua para producir ácidos. De hecho, esta reacción probablemente es el método más común para la preparación de ésteres en el laboratorio. Como sucede con la hidrólisis, las reacciones de alcohólisis se realizan por lo general en presencia de piridina o de NaOH para que reaccionen con el HCl formado.

Piridina

Cloruro de benzoilo + Ciclohexanol → Benzoato de ciclohexilo (97%)

El impedimento estérico afecta de manera considerable la reacción de un alcohol con un cloruro de ácido. Los grupos voluminosos, en cualquiera de los dos reactivos, retardan considerablemente la reacción, que resulta en un orden de reactividad entre los alcoholes de primario > secundario > terciario. Como resultado de este orden, con frecuencia es posible esterificar selectivamente un alcohol no impedido en presencia de uno más impedido. Esto puede ser importante en las síntesis complejas en las cuales algunas veces es necesario distinguir entre los grupos funcionales similares. Por ejemplo,

Alcohol primario (menos impedido y más reactivo)

Alcohol secundario (más impedido y menos reactivo)

Piridina

Problema 21.9

¿Cómo podría preparar los siguientes ésteres utilizando una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo de un cloruro de ácido?

(a) $CH_3CH_2CO_2CH_3$ **(b)** $CH_3CO_2CH_2CH_3$ **(c)** Benzoato de etilo

Problema 21.10

¿Cuál método elegiría si quisiera preparar el benzoato de ciclohexilo: la esterificación de Fischer o la reacción de un cloruro de ácido con un alcohol? Explique.

Conversión de los halogenuros de ácido en amidas: aminólisis Los cloruros de ácido reaccionan rápidamente con amoniaco y aminas para dar amidas. Como sucede con el método de preparación de ésteres donde intervienen el cloruro de ácido y alcoholes, esta reacción de cloruros de ácido con aminas es el método que más se utiliza en el laboratorio para la preparación de amidas. Pueden utilizarse aminas monosustituidas y disustituidas, pero no aminas trisustituidas (R_3N).

$$CH_3CH(CH_3)COCl + 2\ NH_3 \longrightarrow CH_3CH(CH_3)CONH_2 + \overset{+}{N}H_4\ Cl^-$$

Cloruro 2-metilpropanoilo → **2-Metilpropanamida (83%)**

$$C_6H_5COCl + 2\ NH(CH_3)_2 \longrightarrow C_6H_5CON(CH_3)_2 + (CH_3)_2\overset{+}{N}H_2\ Cl^-$$

Cloruro de benzoilo → ***N,N*-Dimetilbenzanamida (92%)**

Debido a que durante la reacción se forma HCl, deben utilizarse 2 equivalentes de la amina. Un equivalente reacciona con el cloruro de ácido y el otro equivalente reacciona con el subproducto HCl para formar una sal de cloruro de amonio. Sin embargo, si la amina es cara, con frecuencia se realiza la síntesis de la amida utilizando un equivalente de la amina y un equivalente de una base de bajo costo como NaOH. Por ejemplo, el sedante trimetozina se prepara de forma comercial por la reacción de cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo con la amina morfolina en la presencia de un equivalente de NaOH.

$$(CH_3O)_3C_6H_2COCl + \text{morfolina (HN)} \xrightarrow[H_2O]{NaOH} (CH_3O)_3C_6H_2CO\text{-N(morfolina)} + NaCl$$

Cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo + **Morfolina** → **Trimetocina (una amida)**

Problema 21.11

Escriba el mecanismo de la reacción que se mostró anteriormente entre el cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo y la morfolina para formar trimetozina; utilice flechas curvas para mostrar el flujo electrónico en cada paso.

Problema 21.12

¿Cómo puede preparar las siguientes amidas utilizando un cloruro de ácido y una amina o amoniaco?

(a) $CH_3CH_2CONHCH_3$ **(b)** *N*,*N*-dietilbenzamida **(c)** Propanamida

Conversión de los cloruros de ácido en alcoholes: reducción y reacción de Grignard

Los cloruros de ácido se reducen con $LiAlH_4$ para producir alcoholes primarios. Sin embargo, la reacción es de poco valor práctico debido a que por lo general los ácidos carboxílicos originales están más fácilmente disponibles y pueden reducirse con $LiAlH_4$ para producir alcoholes.

La reducción ocurre a través de un mecanismo típico de sustitución nucleofílica en el grupo acilo en el que un ion hidruro ($H:^-$) se adiciona al grupo carbonilo, produciendo un intermediario tetraédrico que expulsa el Cl^-. El efecto neto es una sustitución del −Cl por el −H para producir un aldehído, el cual es inmediatamente reducido por el $LiAlH_4$ en un segundo paso para producir el alcohol primario.

1. $LiAlH_4$, éter
2. H_3O^+

Cloruro de benzoilo **Alcohol bencílico (96%)**

Los reactivos de Grignard reaccionan con cloruros de ácido para producir alcoholes terciarios en los que dos de los sustituyentes son los mismos. El mecanismo de esta reacción de Grignard es similar al de reducción con $LiAlH_4$. El primer equivalente del reactivo de Grignard se adiciona al cloruro de ácido, la pérdida del Cl^- del intermediario tetraédrico produce una cetona y un segundo equivalente del reactivo de Grignard se agrega inmediatamente a la cetona para producir un alcohol.

CH_3MgBr, Éter; 1. CH_3MgBr 2. H_3O^+

Cloruro de benzoilo **Acetofenona *(no aislada)*** **2-Fenil-2-propanol (92%)**

Conversión de los cloruros de ácido en cetonas: reacción de diorganocuprato

Por lo general, no puede aislarse la cetona intermediaria formada durante la reacción de un cloruro de ácido con un reactivo de Grignard debido a que la adición del segundo equivalente del reactivo organomagnesio ocurre muy rápidamente; sin embargo, una

cetona *puede* aislarse de la reacción de un cloruro de ácido con un reactivo de diorganocuprato de litio (Gilman), $Li^+ \; R_2Cu^-$. La reacción ocurre por la sustitución nucleofílica inicial en el grupo acilo sobre el cloruro de ácido por el anión de diorganocobre para producir un intermediario acil diorganocúprico, seguida por la pérdida de R′Cu y la formación de la cetona.

$$RC(=O)Cl \xrightarrow[\text{Éter}]{R_2'CuLi} \left[RC(=O)Cu(R')R' \right] \longrightarrow RC(=O)R' \; + \; R'Cu$$

Cloruro de ácido — **Diorganocuprato de acilo** — **Una cetona**

La reacción se realiza por lo general a −78 °C en disolución de éter y con frecuencia los rendimientos son excelentes. Por ejemplo, la manicona, una sustancia secretada por las hormigas masculinas para coordinar el aparejamiento y el apareamiento, ha sido sintetizada por la reacción de dietilcuprato de litio con cloruro de (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenoílo.

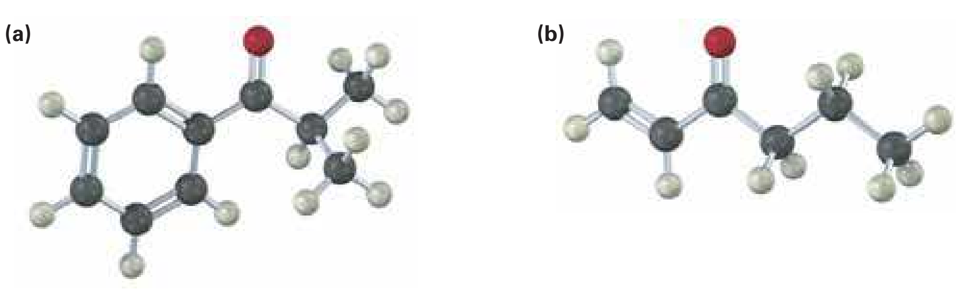
$$CH_3CH_2CH(CH_3)CH{=}C(CH_3)C(=O)Cl \xrightarrow[\text{Éter, –78 °C}]{(CH_3CH_2)_2CuLi} CH_3CH_2CH(CH_3)CH{=}C(CH_3)C(=O)CH_2CH_3$$

Cloruro de 2,4-dimetil-2-hexenoílo — **4,6-Dimetil-4-octen-3-ona (manicona, 92%)**

Observe que la reacción del diorganocobre sólo ocurre con los cloruros de ácido; los ácidos carboxílicos, ésteres, anhídridos de ácido y amidas no reaccionan con los reactivos de diorganocuprato de litio.

Problema 21.13

¿Cómo puede preparar las siguientes cetonas por la reacción de un cloruro de ácido con un reactivo de diorganocuprato de litio?



21.5 Química de los anhídridos de ácido

Preparación de los anhídridos de ácido

Como vimos en la **sección 21.4**, los anhídridos de ácido se preparan típicamente por la reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo de un cloruro de ácido con un

anión carboxilato. Los anhídridos simétricos y asimétricos pueden prepararse de esta manera.

Reacciones de los anhídridos de ácido

La química de los anhídridos de ácido es similar a la de los cloruros de ácido, aunque los anhídridos reaccionan más lentamente. Así, los anhídridos de ácido reaccionan con el agua para formar ácidos, con alcoholes para formar ésteres, con aminas para formar amidas y con $LiAlH_4$ para formar alcoholes primarios. Sin embargo, sólo se utilizan las reacciones de formación de ésteres y de amidas.

Conversión de los anhídridos de ácido en ésteres Con frecuencia se utiliza el anhídrido acético para preparar ésteres de acetato a partir de alcoholes. Por ejemplo, la aspirina (ácido acetilsalicílico) se prepara de forma comercial por la acetilación del ácido *o*-hidroxibenzoico (ácido salicílico) con anhídrido acético.

Conversión de los anhídridos de ácido en amidas El anhídrido acético también se utiliza comúnmente para preparar acetamidas *N*-sustituidas a partir de aminas. Por ejemplo, el acetaminofen, un fármaco utilizado en los analgésicos de venta sin receta,

como el Tylenol, se prepara por la reacción de *p*-hidroxianilina con anhídrido acético. Sólo reacciona el grupo $-NH_2$ más nucleofílico en lugar del grupo $-OH$ menos nucleofílico.

$$\text{HO-C}_6\text{H}_4\text{-NH}_2 + \text{CH}_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 \xrightarrow[H_2O]{NaOH} \text{HO-C}_6\text{H}_4\text{-NH}\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 + CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}O^-$$

p-Hidroxianilina **Anhídrido acético** **Acetaminofen**

Observe en las dos reacciones anteriores que sólo se utiliza la "mitad" de la molécula del anhídrido; la otra mitad actúa como el grupo saliente durante la etapa de sustitución nucleofílica en el grupo acilo y genera como subproducto el ion acetato. Así, los anhídridos son ineficientes para su uso y por lo general se prefieren los cloruros de ácido para introducir sustituyentes acilo distintos a los grupos acetilo.

Problema 21.14

Escriba el mecanismo de la reacción entre la *p*-hidroxianilina y el anhídrido acético para preparar acetaminofen.

Problema 21.15

¿Qué producto esperaría de la reacción de un equivalente de metanol con un anhídrido cíclico, como el anhídrido ftálico (anhídrido 1,2-bencenodicarboxílico)? ¿Cuál es el destino de la segunda "mitad" del anhídrido?

Anhídrido ftálico

21.6 Química de los ésteres

Los ésteres se encuentran entre los compuestos que están más ampliamente distribuidos en la naturaleza. Algunos ésteres sencillos son líquidos con aroma agradable, responsables de los olores fragantes de las frutas y las flores. Por ejemplo, el butanoato de metilo se encuentra en el aceite de la piña y el acetato de isopentilo es un constituyente del aceite del plátano. El enlace éster también está presente en las grasas animales y en varias moléculas biológicamente importantes.

$$CH_3CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_3 \qquad CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_2\underset{}{\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}}HCH_3$$

Butanoato de metilo (de las piñas) **Acetato de isopentilo (de los plátanos)**

$$\begin{array}{l} CH_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}R \\ | \\ CHO\overset{O}{\overset{\|}{C}}R \\ | \\ CH_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}R \end{array}$$

Una grasa (cadenas con R = C_{11-17})

La industria química utiliza los ésteres para diversos propósitos. Por ejemplo, el acetato de etilo se utiliza comúnmente como disolvente y los ftalatos de dialquilo se usan como plastificantes para evitar que los polímeros se vuelvan quebradizos. Quizás esté consciente de que en la actualidad hay gran preocupación acerca de la posible toxicidad de los ftalatos en concentraciones altas, pero una evaluación reciente realizada por la U.S. Food and Drug Administration (Administración de fármacos y alimentos) encontró que el riesgo es mínimo para la mayoría de las personas, con la posible excepción de los niños.

$OCH_2CH_2CH_2CH_3$ / $OCH_2CH_2CH_2CH_3$

Ftalato de dibutilo (un plastificante)

Preparación de ésteres

Los ésteres se preparan por lo general a partir de los ácidos carboxílicos por los métodos ya explicados. Así, los ácidos carboxílicos se convierten directamente en ésteres por la reacción S_N2 de un ion carboxilato con un halogenuro de alquilo primario o por la esterificación de Fischer de un ácido carboxílico con un alcohol en la presencia de un ácido mineral como catalizador. Además, los cloruros de ácido se convierten en ésteres cuando se tratan con un alcohol en presencia de una base **(sección 21.4)**.

RCOOH —$SOCl_2$→ RCOCl

RCOOH —1. NaOH, 2. R′X→ RCOOR′ — **Método limitado a halogenuros de alquilo primarios**

RCOOH —R′OH, HCl→ RCOOR′ — **Método limitado a los alcoholes sencillos**

RCOCl —R′OH, Piridina→ RCOOR′ — **Este método es muy general**

Reacciones de los ésteres

Los ésteres experimentan los mismos tipos de reacciones que hemos visto para otros derivados de los ácidos carboxílicos, pero son menos reactivos frente a los nucleófilos que los cloruros o los anhídridos de ácido. Todas sus reacciones son igualmente aplicables a los ésteres acíclicos y cíclicos, llamados **lactonas**.

Una lactona (éster cíclico)

Conversión de los ésteres en ácidos carboxílicos: hidrólisis

Un éster es hidrolizado por una base acuosa o por un ácido acuoso para producir un ácido carboxílico y un alcohol.

RCOOR′ —H_2O, NaOH or H_3O^+→ RCOOH + R′OH

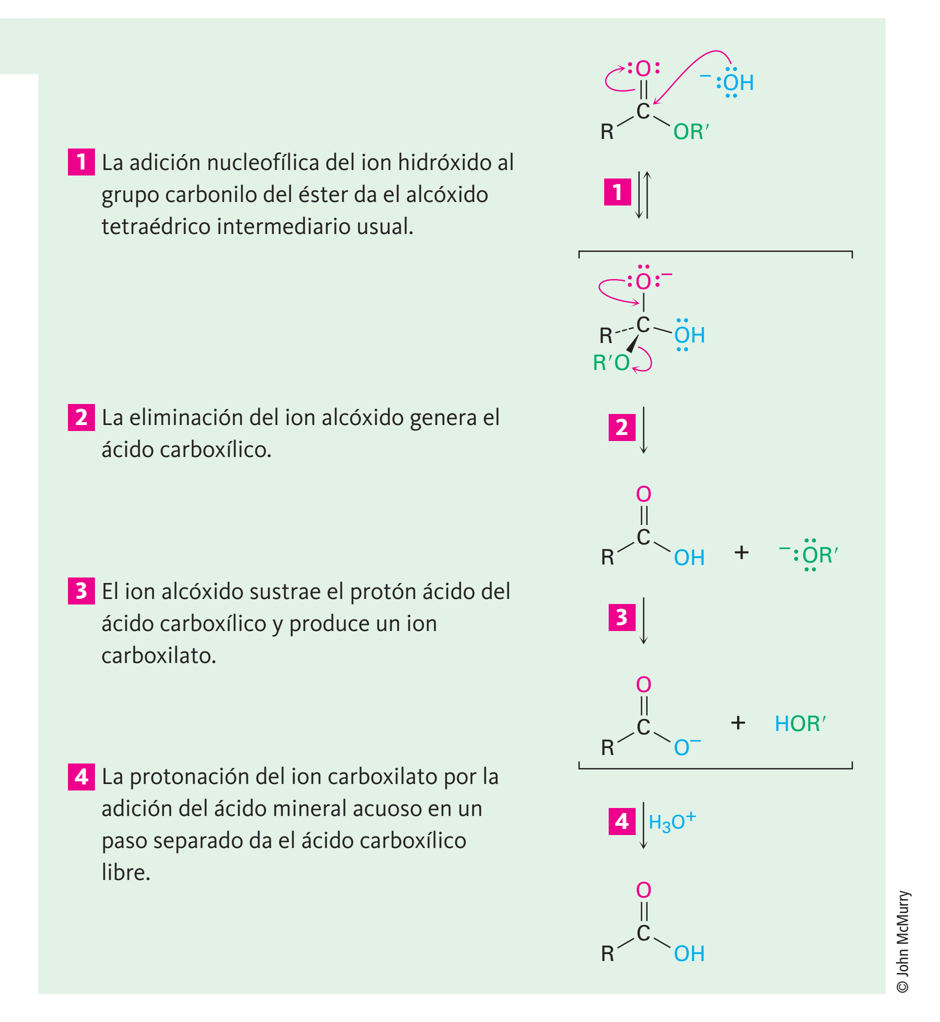
Éster **Ácido** **Alcohol**

A la hidrólisis de ésteres en disolución básica se le llama **saponificación**, de la palabra latina *sapo*, que significa “jabón”. Como veremos en la **sección 27.2**, el jabón de hecho se prepara hirviendo la grasa animal con una base para hidrolizar los enlaces éster.

Como se muestra en la **figura 21.7**, las hidrólisis de ésteres ocurren a través de un mecanismo típico de sustitución nucleofílica en el grupo acilo en el que el ion hidróxido es el nucleófilo que se adiciona al grupo carbonilo del éster para dar un intermediario tetraédrico. La pérdida del ion alcóxido da un ácido carboxílico, el cual se desprotona para generar el ion carboxilato. La adición de HCl acuoso en un paso separado después de que la saponificación se completa protona el ion carboxilato y da el ácido carboxílico.

Figura 21.7 | **MECANISMO**

El mecanismo de la hidrólisis de ésteres catalizada por base (saponificación).



El mecanismo que se muestra en la figura 21.7 está soportado por los estudios de marcado con isótopos. Cuando el propanoato de etilo marcado con ^{18}O en el oxígeno como el del éter se hidroliza en NaOH acuoso, la marca del ^{18}O aparece exclusivamente en el etanol producido. Ninguna de las marcas permanece con el ácido propanoico, lo que indica que la saponificación ocurre por la ruptura del enlace C−OR′ en lugar de la del enlace CO−R′.

Este enlace se rompe

$$CH_3CH_2C(=O)\overset{*}{O}CH_2CH_3 \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ NaOH,\ H_2O} CH_3CH_2C(=O)OH + H\overset{*}{O}CH_2CH_3$$

La hidrólisis de ésteres catalizada por ácido puede ocurrir por más de un mecanismo, dependiendo de la estructura del éster. Sin embargo, el mecanismo usual es el inverso de una reacción de esterificación de Fischer **(sección 21.3)**. Primero, se activa el éster frente al ataque nucleofílico por la protonación del átomo de oxígeno del grupo carboxilo y después ocurre la adición nucleofílica del agua. La transferencia de un protón y la eliminación del alcohol produce el ácido carboxílico **(figura 21.8)**. Debido a que esta reacción de hidrólisis es la inversa de la reacción de esterificación de Fischer, la figura 21.8 es la inversa de la figura 21.4.

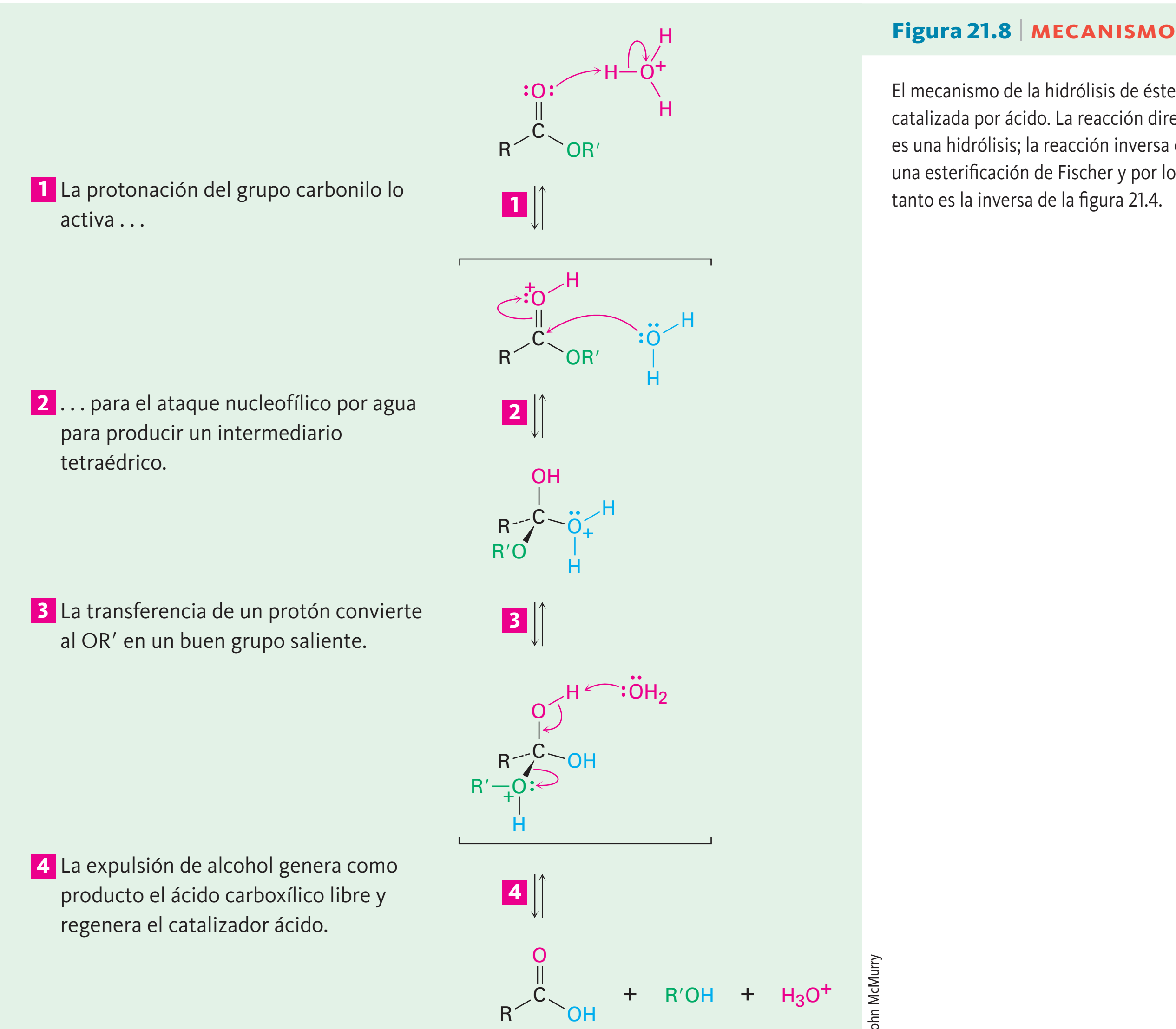


Figura 21.8 | **MECANISMO**

El mecanismo de la hidrólisis de ésteres catalizada por ácido. La reacción directa es una hidrólisis; la reacción inversa es una esterificación de Fischer y por lo tanto es la inversa de la figura 21.4.

La hidrólisis de ésteres es común en bioquímica, particularmente en la digestión de grasas y aceites de la dieta diaria. Esperaremos a dar una explicación completa de los detalles del mecanismo de la hidrólisis de grasas hasta la **sección 29.2**, pero por ahora notaremos que la reacción es catalizada por varias enzimas lipasa y comprende dos reacciones de sustitución nucleofílica en el grupo acilo secuenciales. La primera es una reacción de *transesterificación* en la que un grupo alcohol en la lipasa se adiciona a un

enlace éster en la molécula de grasa para dar un intermediario tetraédrico que expulsa el alcohol y forma una acil enzima intermediaria. La segunda es una adición de agua a la acil enzima, seguida por la expulsión de la enzima para dar un ácido hidrolizado más una enzima regenerada.

Una grasa → [Intermediario tetraédrico —ROH→ Una acil enzima] → [Intermediario tetraédrico] → Un ácido graso + Enz–OH

Problema 21.16

¿Por qué es irreversible la saponificación de un éster? En otras palabras, ¿por qué cuando se trata un ácido carboxílico con un ion alcóxido no se produce un éster?

Conversión de los ésteres en amidas: aminólisis Los ésteres reaccionan con amoniaco y aminas para producir amidas. Sin embargo, la reacción no se utiliza con frecuencia debido a que por lo general es más fácil comenzar con un cloruro de ácido **(sección 21.4)**.

$$C_6H_5COOCH_3 \xrightarrow[\text{Éter}]{NH_3} C_6H_5CONH_2 + CH_3OH$$

Benzoato de metilo → Benzamida

Conversión de los ésteres en alcoholes: reducción Los ésteres se reducen con facilidad cuando se tratan con $LiAlH_4$ para producir alcoholes primarios **(sección 17.4)**.

$$CH_3CH_2CH{=}CHCOOCH_2CH_3 \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. } LiAlH_4\text{, éter}} CH_3CH_2CH{=}CHCH_2OH + CH_3CH_2OH$$

2-Pentenoato de etilo → 2-Penten-1-ol (91%)

$$\text{Una lactona} \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. } LiAlH_4\text{, éter}} HOCH_2CH_2CH_2CH(OH)CH_3$$

Una lactona → 1,4-Pentanodiol (86%)

El mecanismo de la reducción de ésteres (y de lactonas) es similar a la reducción de cloruros de ácido en que primero se adiciona un ion hidruro al grupo carbonilo, seguida por la eliminación del ion alcóxido para producir un aldehído. La reducción posterior del aldehído da el alcohol primario.

$$\text{RC(=O)OR}' + :\text{H}^- \xrightarrow[\text{Éter}]{\text{LiAlH}_4} \left[\text{R(R}'\text{O)C(H)–O}^- \longrightarrow \text{RC(=O)H} + \text{R}'\text{O}^- \right] \xrightarrow[\text{2. } \text{H}_3\text{O}^+]{\text{1. LiAlH}_4} \text{RCH}_2\text{OH}$$

Aldehído **Un alcohol primario**

El aldehído intermediario puede aislarse si se utiliza 1 equivalente de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAH o DIBAL-H) como agente reductor en vez de $LiAlH_4$. Se ha realizado la reacción a −78 °C para evitar la reducción posterior al alcohol. Tales reducciones parciales de los derivados de ácidos carboxílicos a aldehídos también se efectúan en numerosas rutas biológicas, aunque el sustrato es un tioéster o un fosfato de acilo en vez de un éster.

$$CH_3(CH_2)_9CH_2COOCH_2CH_3 \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. DIBAH en tolueno}} CH_3(CH_2)_9CH_2CHO + CH_3CH_2OH$$

Dodecanoato de etilo **Dodecanal (88%)**

donde DIBAH = $[(CH_3)_2CHCH_2]_2AlH$

Problema 21.17

¿Qué producto esperaría de la reacción de la butirolactona con $LiAlH_4$? ¿Y con DIBAH?

Butirolactona

Problema 21.18

Muestre los productos que obtendría por la reducción de los siguientes ésteres con $LiAlH_4$:

(a) $CH_3CH_2CH_2CH(CH_3)COOCH_3$

(b) $C_6H_5COOC_6H_5$

Conversión de los ésteres en alcoholes: reacción de Grignard Los ésteres y las lactonas reaccionan con 2 equivalentes de un reactivo de Grignard para producir un alcohol terciario en el que dos de los sustituyentes son idénticos **(sección 17.5)**. La reacción sucede por el mecanismo de sustitución nucleofílica usual para dar una cetona como intermediario, la cual reacciona posteriormente con el reactivo de Grignard para producir un alcohol terciario.

1. 2 C_6H_5MgBr
2. H_3O^+

Benzoato de metilo → **Trifenilmetanol (96%)**

Problema 21.19

¿Con qué éster y con qué reactivo de Grignard podría comenzar a preparar los siguientes alcoholes?

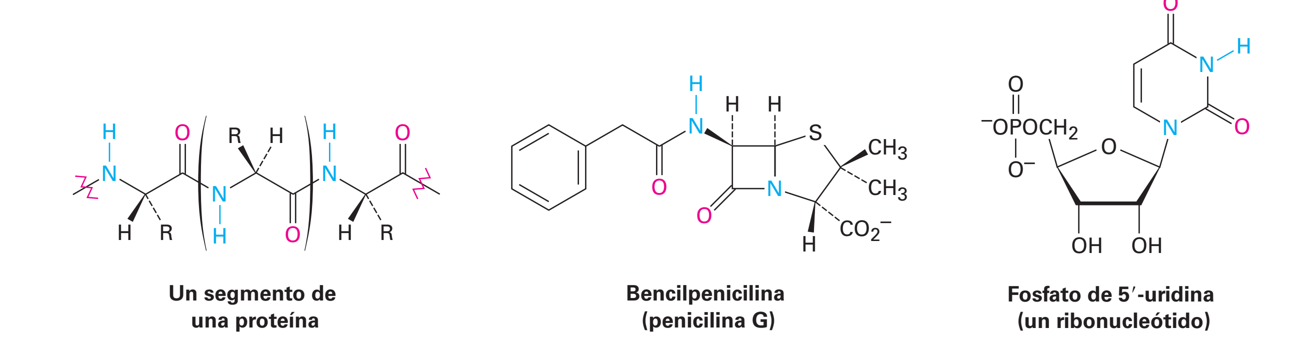
(a) $C_6H_5C(CH_3)_2OH$

(b) $(C_6H_5)_2C(CH_3)OH$

(c) $CH_3CH_2CH_2CH_2C(OH)(CH_2CH_3)CH_2CH_3$

21.7 Química de las amidas

Las amidas, al igual que los ésteres, abundan en todos los organismos vivos; las proteínas, los ácidos nucleicos y muchos productos farmacéuticos tienen grupos funcionales amida; la razón de esta abundancia de amidas es que son más estables a las condiciones acuosas que se encuentran en los organismos vivos. Las amidas son las menos reactivas de los derivados de ácidos carboxílicos comunes y experimentan relativamente pocas reacciones de sustitución nucleofílica en el grupo acilo.



Un segmento de una proteína

Bencilpenicilina (penicilina G)

Fosfato de 5′-uridina (un ribonucleótido)

Preparación de las amidas

Las amidas se preparan generalmente por la reacción de un cloruro de ácido con una amina **(sección 21.4)**. El amoniaco, las aminas monosustituidas y las aminas disustituidas experimentan la misma reacción.

$$RCOCl \xrightarrow{NH_3} RCONH_2 \qquad RCOCl \xrightarrow{R'NH_2} RCONHR' \qquad RCOCl \xrightarrow{R'_2NH} RCONR'_2$$

Reacciones de las amidas

Conversión de las amidas en ácidos carboxílicos: hidrólisis Las amidas experimentan hidrólisis para producir ácidos carboxílicos y amoniaco o una amina mediante el calentamiento en un ácido acuoso o en una base acuosa. Las condiciones requeridas para la hidrólisis de amidas son más severas que las requeridas para la hidrólisis de cloruros de ácido o de ésteres, pero los mecanismos son similares. La reacción de hidrólisis ácida se efectúa por la adición nucleofílica de agua a la amida protonada, seguida por la transferencia de un protón del oxígeno al nitrógeno para hacer al nitrógeno un mejor grupo saliente y la eliminación subsecuente. Los pasos son reversibles, con el equilibrio desplazado hacia el producto por la protonación del NH_3 en el paso final.

$$RCONH_2 \underset{}{\overset{H_3O^+}{\rightleftharpoons}} \left[RC(=\overset{+}{O}H)NH_2 + :OH_2 \rightleftharpoons R\text{-}C(OH)(NH_2)(\overset{+}{O}H_2) \rightleftharpoons R\text{-}C(OH)(OH)(\overset{+}{N}H_3) \right] \rightleftharpoons RCOOH + \{H_3O^+, NH_3\} \longrightarrow NH_4^+ + H_2O$$

Una amida

Un ácido carboxílico

La hidrólisis básica sucede por la adición nucleofílica del OH^- al grupo carbonilo de la amida, seguida por la eliminación del ion amiduro ($-NH_2$) y la desprotonación subsecuente del ácido carboxílico formado inicialmente por el amoniaco. Los pasos son reversibles, con el equilibrio desplazado hacia el producto por la desprotonación final del ácido carboxílico. La hidrólisis básica es sustancialmente más difícil que la

reacción análoga catalizada por ácido debido a que el ion amiduro es un muy mal grupo saliente, lo que dificulta el paso de la eliminación.

Una amida **Un ion carboxilato**

La hidrólisis de amidas es común en bioquímica. Al igual que la hidrólisis de ésteres es el paso inicial en la digestión de grasas que se ingieren en la dieta diaria, la hidrólisis de amidas es el paso inicial en la digestión de proteínas que se ingieren en la dieta diaria. La reacción es catalizada por enzimas proteasas y se efectúa por un mecanismo casi idéntico al de la hidrólisis de grasas que acabamos de ver. Esto es, una sustitución nucleofílica inicial en el grupo acilo de un grupo alcohol en la enzima sobre un enlace amida en la proteína da una acil enzima intermediaria que entonces experimenta la hidrólisis.

Una proteína **Intermediario tetraédrico** **Una acil enzima**

Intermediario tetraédrico **Un fragmento de proteína separada**

Conversión de las amidas en aminas: reducción Al igual que otros derivados de ácidos carboxílicos, las amidas se pueden reducir con $LiAlH_4$. Sin embargo, el producto de la reducción es una amina en lugar de un alcohol. El efecto neto de una reacción de reducción de amidas es la conversión del grupo carbonilo de la amida en un grupo metileno ($C{=}O \rightarrow CH_2$). Este tipo de reacción es específica de las amidas y no ocurre con otros derivados de ácidos carboxílicos.

$$CH_3(CH_2)_9CH_2C(=O)NHCH_3 \xrightarrow[\text{2. } H_2O]{\text{1. } LiAlH_4 \text{ en éter}} CH_3(CH_2)_9CH_2CH_2NHCH_3$$

***N*-Metildodecanamida** **Dodecilmetilamina (95%)**

La reducción de amidas ocurre por la adición nucleofílica del ion hidruro al grupo carbonilo de la amida, seguida por la eliminación del átomo de *oxígeno* como anión aluminato, un grupo saliente, para dar un ion iminio como intermediario; posteriormente el $LiAlH_4$ reduce el ion iminio intermediario para producir la amina.

Amida

$LiAlH_4$, Éter

Ion iminio

Amina

La reacción es efectiva con ambos tipos de amidas, acíclicas y cíclicas, o **lactamas**, y es un buen método para la preparación de aminas cíclicas.

1. $LiAlH_4$, éter
2. H_2O

Una lactama

Una amina cíclica (80%)

Problema 21.20

¿Cómo convertiría en *N*-etilbenzamida cada uno de los productos siguientes?

(a) Ácido benzoico **(b)** Alcohol bencílico **(c)** $C_6H_5CH_2NHCH_2CH_3$

Problema 21.21

¿Cómo usaría la reacción de una amida con $LiAlH_4$ como el paso clave para pasar de bromociclohexano a (*N*,*N*-dimetilaminometil)ciclohexano? Escriba todos los pasos en la secuencia de reacciones.

(***N*,*N*-Dimetilaminometil)ciclohexano**

21.8 Química de los tioésteres y de los fosfatos de acilo: derivados biológicos de los ácidos carboxílicos

Como se mencionó en la introducción del capítulo, el sustrato para las reacciones de sustitución nucleofílica en el grupo acilo en los organismos vivos por lo general es un tioéster (RCOSR′) o un fosfato de acilo ($RCO_2PO_3^{2-}$ o $RCO_2PO_3R'^{-}$). Ninguno es tan reactivo como un cloruro de ácido o un anhídrido de ácido, aunque ambos son lo suficientemente estables para existir en los organismos vivos mientras se mantengan bastante reactivos para experimentar la sustitución en el grupo acilo.

Las acil CoA, al igual que la acetil CoA, son los tioésteres más comunes en la naturaleza. La coenzima A, abreviada CoA, es un tiol formado por un enlace anhídrido fosfórico (O=P−O−P=O) entre la fosfopanteteína y el 3′,5′-bisfosfato de adenosina.

(El prefijo *bis* significa "dos" e indica que la adenosina 3′,5′-bisfosfato tiene dos grupos fosfato, uno en C3′ y uno en C5′.) La reacción de la coenzima A con un fosfato de acilo o con un adenilato de acilo da la acil CoA **(figura 21.9)**. Como vimos en la **sección 21.3** (figura 21.6), la formación del adenilato de acilo ocurre por la reacción de un ácido carboxílico con ATP y es una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo que tiene lugar en el fósforo.

Figura 21.9 La formación del tioéster acetil CoA por la reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo de la coenzima A (CoA) con adenilato de acetilo.

HSCH$_2$CH$_2$NHCCH$_2$CH$_2$NHCCHCCH$_2$OP—OPOCH$_2$

Fosfopanteteína

3′,5′-Bisfosfato de adenosina

Coenzima A (CoA)

Adenilato de acetilo

CH$_3$C—SCH$_2$CH$_2$NHCCH$_2$CH$_2$NHCCHCCH$_2$OP—OPOCH$_2$

Acetil CoA

Una vez formada, la acil CoA es un sustrato para reacciones posteriores de sustitución nucleofílica en el grupo acilo. Por ejemplo, la *N*-acetilglucosamina, un componente de los cartílagos y de otros tejidos conectivos, se sintetiza por una reacción de aminólisis entre la glucosamina y la acetil CoA.

Glucosamina (una amina) + H$_3$C–C(=O)–SCoA ⟶ ***N*-Acetilglucosamina (una amida)** + HSCoA

Otro ejemplo de una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo es la sustitución por el ion hidruro para efectuar la reducción parcial de un tioéster a un aldehído; ocurre en la biosíntesis del mevaldehído, un intermediario en la síntesis de terpenoides, que analizaremos con más detalle en la **sección 27.5**. En esta reacción, la (3*S*)-3-hidroxi-3-metilglutaril CoA se reduce por la donación del hidruro del NADPH.

NADPH

(3*S*)-3-Hidroxi-3-metilglutaril CoA

$\xrightarrow{NADP^+}$

$\xrightarrow{HSCoA}$

(*R*)-Mevaldehído

Problema 21.22

Escriba el mecanismo de la reacción mostrada en la figura 21.9 entre la coenzima A y el adenilato de acetilo para dar acetil CoA.

21.9 Poliamidas y poliésteres: polímeros que crecen en pasos

Cuando una amina reacciona con un cloruro de ácido se forma una amida. ¿Qué sucede si se permite que reaccionen una *diamina* y un *cloruro de diácido*? Cada sustancia podría formar *dos* enlaces amida, uniendo más y más moléculas hasta generar una poliamida gigante. De la misma manera, la reacción de un diol con un diácido puede dar origen a un poliéster.

$H_2N(CH_2)_nNH_2$ + $ClC(=O)(CH_2)_mC(=O)Cl$ ⟶ $-HN(CH_2)_nNH-C(=O)(CH_2)_mC(=O)-$

Una diamina · Un cloruro de diácido · Una poliamida (nylon)

$HO(CH_2)_nOH$ + $HOC(=O)(CH_2)_mC(=O)OH$ ⟶ $-O(CH_2)_nO-C(=O)(CH_2)_mC(=O)-$ + H_2O

Un diol · Un diácido · Un poliéster

Existen dos clases principales de polímeros de alqueno y de dieno como los explicados en las **secciones 8.10 y 14.6** se llaman polímeros de crecimiento en cadena debido a que se producen en procesos de reacción en cadena; se adiciona un iniciador

al enlace C=C para dar un intermediario reactivo, el cual se adiciona a una segunda molécula de alqueno para producir un nuevo intermediario que se adiciona a una tercera molécula, y así sucesivamente. En cambio, las poliamidas y los poliésteres se llaman **polímeros que crecen en pasos** debido a que cada enlace en el polímero se forma en una etapa discreta independientemente de los otros. El paso principal en la formación de enlaces es a menudo la sustitución nucleofílica de un grupo acilo de un ácido carboxílico derivado. Algunos polímeros que crecen por pasos y son comercialmente importante, se muestran en la tabla 21.2.

Tabla 21.2 Algunos polímeros comunes que crecen en pasos y sus usos

Monómeros	Estructura	Polímero	Usos
Ácido adípico + Hexametilendiamina	$HOOC(CH_2)_4COOH$; $H_2NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$	Nylon 66	Fibras, ropa, cuerdas para neumáticos
Dimetil tereftalato + Etilenglicol	$CH_3O_2C{-}C_6H_4{-}CO_2CH_3$; $HOCH_2CH_2OH$	Dacron, Mylar, Terileno	Fibras, ropa, películas, cuerdas para neumáticos
Caprolactama	(lactama cíclica, N–H, C=O)	Nylon 6, Perlón	Fibras, piezas de fundición
Difenil carbonato + Bisfenol A	$C_6H_5O{-}CO{-}OC_6H_5$; $HOC_6H_4C(CH_3)_2C_6H_4OH$	Lexán, policarbonato	Equipo doméstico, artículos moldeados
Tolueno-2,6-diisocianato + Poli(2-buteno-1,4-diol)	$OCN{-}C_6H_3(CH_3){-}NCO$; $HO{+}CH_2CH{=}CHCH_2{+}_nOH$	Poliuretano, Spandex	Fibras, revestimientos, espumas

Poliamidas (nylons)

Las poliamidas o *nylons* son los polímeros más conocidos que crecen en pasos y fueron preparados por primera vez por Wallace Carothers en la compañía DuPont, al calentar una diamina con un diácido. Por ejemplo, el nylon 66 se prepara por la reacción del ácido adípico (ácido hexanodioico) con hexametilendiamina (1,6-hexandiamina) a 280 °C. La designación "66" indica el número de átomos de carbono en la diamina (el primer 6) y en el diácido (el segundo 6).

$$\underset{\text{Ácido adípico}}{HO\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH} + \underset{\text{Hexametilendiamina}}{H_2NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2} \xrightarrow{\text{Calor}} \underset{\text{Nylon 66}}{\left(\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH \right)_n} + 2n\,H_2O$$

Los nylons se utilizan en aplicaciones de ingeniería y en la fabricación de fibras. La combinación de alta fuerza al impacto y resistencia a la abrasión hacen del nylon un excelente sustituto de los metales para cojinetes y engranajes. Como fibra, el nylon se utiliza en una gran variedad de aplicaciones, desde ropa hasta cuerdas para neumáticos y sogas.

Poliésteres

El poliéster que por lo general es de mayor utilidad se prepara por la reacción entre tereftalato de dimetilo (1,4-bencendicarboxilato de dimetilo) y etilenglicol (1,2-etanodiol). El producto se utiliza con el nombre comercial de Dacrón para fabricar fibras para ropa y cuerdas para neumáticos, y bajo el nombre de Mylar para fabricar cintas de grabación. La resistencia a la tensión (o elasticidad) de la película del poli(tereftalato de etileno) es casi igual a la del acero.

El Lexán, un policarbonato preparado a partir del carbonato de difenilo y del bisfenol A, es otro poliéster comercialmente valioso. El Lexán tiene una fuerza de impacto

inusualmente alta, que lo hace muy útil para su uso en teléfonos, cascos de seguridad para ciclistas y estuches para computadoras laptop.

Carbonato de difenilo

+

Bisfenol A

300 °C →

Lexán

+ 2*n* (fenol)

Polímeros para sutura y biodegradables

Debido a que con demasiada frecuencia los plásticos van a dar a la basura en vez de reciclarlos, se ha realizado mucho trabajo para desarrollar polímeros *biodegradables*, los cuales pueden descomponerse fácilmente en los basureros por los microorganismos que se encuentran en el suelo. Entre los polímeros biodegradables más comunes están el poli(ácido glicólico) (PGA), el poli(ácido láctico) (PLA) y el polihidroxibutirato (PHB). Todos son poliésteres y, por lo tanto, son susceptibles a la hidrólisis de sus enlaces éster. Se ha encontrado una gran variedad de aplicaciones, particularmente amplia, de los copolímeros de PGA con PLA. Por ejemplo, un copolímero 90/10 del poli(ácido glicólico) con poli(ácido láctico) se utiliza para fabricar suturas absorbibles. Las suturas son hidrolizadas por completo y absorbidas por el organismo en un término de 90 días después de la cirugía.

$HOCH_2COOH$ — **Ácido glicólico** → Calor → $-(OCH_2CO)_n-$ — **Poli(ácido glicólico)**

$HOCH(CH_3)COOH$ — **Ácido láctico** → Calor → $-(OCH(CH_3)CO)_n-$ — **Poli(ácido láctico)**

$HOCH(CH_3)CH_2COOH$ — **Ácido 3-hidroxibutírico** → Calor → $-(OCH(CH_3)CH_2CO)_n-$ — **Poli(hidroxibutirato)**

En Europa, el interés se ha centrado particularmente en el polihidroxibutirato, el cual puede convertirse en películas para el empaquetado así como en artículos moldeados. El polímero se degrada en los basureros en un plazo de cuatro semanas, tanto por hidrólisis de ésteres como por una reacción de eliminación E1cB del átomo de oxígeno β en el grupo carbonilo. El uso del polihidroxibutirato está limitado actualmente por su costo, el cual es alrededor de cuatro veces más que el del polipropileno.

Problema 21.23
Dibuje las estructuras de los polímeros que crecen en pasos que esperaría obtener de las siguientes reacciones:

(a) $BrCH_2CH_2CH_2Br$ + $HOCH_2CH_2CH_2OH$ $\xrightarrow{\text{Base}}$?

(b) $HOCH_2CH_2OH$ + $HO_2C(CH_2)_6CO_2H$ $\xrightarrow{H_2SO_4 \text{ catalizador}}$?

(c) $H_2N(CH_2)_6NH_2$ + $ClC(=O)(CH_2)_4C(=O)Cl$ $\longrightarrow$?

Problema 21.24
El Kevlar, un polímero de nylon preparado por la reacción del ácido 1,4-bencendicarboxílico (ácido tereftálico) con 1,4-bencendiamina (*p*-fenilendiamina), es tan fuerte que se utiliza para fabricar chalecos antibalas. Dibuje la estructura de un segmento del Kevlar.

21.10 Espectroscopía de los derivados de los ácidos carboxílicos

Espectroscopía infrarroja

Todos los compuestos que contienen un grupo carbonilo tienen absorciones en IR intensas en el intervalo de 1650 a 1850 cm^{-1}. Como se muestra en la tabla 21.3, la posición exacta de la absorción provee información acerca del tipo específico del grupo carbonilo. Para fines de comparación, en la tabla se incluyen las absorciones IR de los aldehídos, cetonas y ácidos carboxílicos, junto con los valores de los derivados de ácidos carboxílicos.

Los cloruros de ácido se detectan con facilidad por su absorción característica cerca de 1800 cm^{-1}. Los anhídridos de ácido pueden identificarse por el hecho de que muestran dos absorciones en la región del carbonilo, una en 1820 cm^{-1} y otra en 1760 cm^{-1}. Los ésteres se detectan por su absorción en 1735 cm^{-1}, una posición un poco más

Tabla 21.3 Absorciones infrarrojas de algunos compuestos carbonílicos

Tipo de carbonilo	Ejemplo	Absorción (cm^{-1})
Cloruro de ácido saturado	Cloruro de acetilo	1810
Cloruro de ácido aromático	Cloruro de benzoilo	1770
Anhídrido ácido saturado	Anhídrido acético	1820, 1760
Éster saturado	Acetato de etilo	1735
Éster aromático	Benzoato de etilo	1720
Amida saturada	Acetamida	1690
Amida aromática	Benzamida	1675
Amida *N*-sustituida	*N*-Metilacetamida	1680
Amida *N*,*N*-disustituida	*N*,*N*-Dimetilacetamida	1650
(Aldehído saturado	Acetaldehído	1730)
(Cetona saturada	Acetona	1715)
(Ácidos carboxílicos saturados	Ácido acético	1710)

elevada que para los aldehídos o las cetonas. En cambio, las amidas absorben cerca del extremo bajo del número de onda de la región del carbonilo, con el grado de sustitución en el nitrógeno afectando la posición exacta de la banda IR.

Problema 21.25

¿Qué tipos de grupos funcionales podrían tener los compuestos si muestran las siguientes absorciones IR?

(a) Absorción en 1735 cm^{-1}

(b) Absorción en 1810 cm^{-1}

(c) Absorciones en 2500-3300 cm^{-1} y 1710 cm^{-1}

(d) Absorción en 1715 cm^{-1}

Problema 21.26

Proponga las estructuras para los compuestos que tengan las fórmulas y absorciones IR siguientes:

(a) $C_6H_{12}O_2$, 1735 cm^{-1} **(b)** C_4H_9NO, 1650 cm^{-1} **(c)** C_4H_5ClO, 1780 cm^{-1}

Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

Los hidrógenos en el carbono siguiente al grupo carbonilo están ligeramente desprotegidos y absorben cerca de 2 δ en el espectro de ^{1}H-RMN. Sin embargo, no puede determinarse la naturaleza exacta del grupo carbonilo a través de la ^{1}H-RMN debido a que los hidrógenos α de todos los derivados de ácidos carboxílicos absorben en el mismo intervalo; la **figura 21.10** muestra el espectro de ^{1}H-RMN del acetato de etilo.

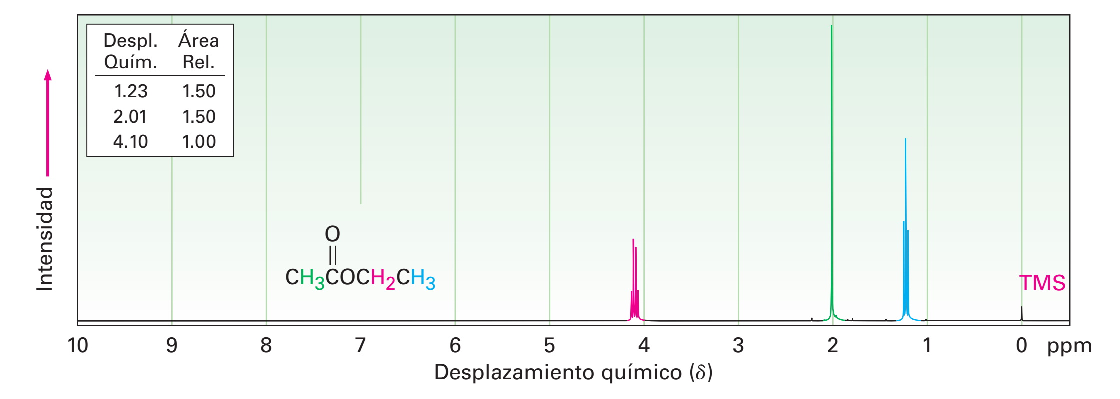


Figura 21.10 Espectro de ^{1}H-RMN del acetato de etilo.

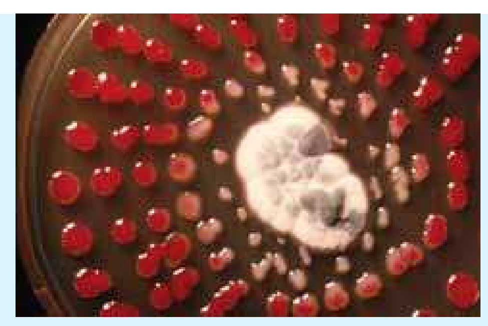
Aunque la ^{13}C-RMN es útil para determinar la presencia o ausencia de un grupo carbonilo en una molécula, es difícil determinar la identidad del grupo carbonilo; los aldehídos y las cetonas absorben cerca de 200 δ, mientras que los átomos de carbono carbonílicos de varios derivados de ácidos carboxílicos absorben en el intervalo de 160 a 180 δ (tabla 21.4).

Tabla 21.4 Absorciones de ^{13}C-RMN en algunos compuestos carbonílicos

Compuesto	Absorción (δ)	Compuesto	Absorción (δ)
Ácido acético	177.3	Anhídrido acético	166.9
Acetato de etilo	170.7	Acetona	205.6
Cloruro de acetilo	170.3	Acetaldehído	201.0
Acetamida	172.6		

UNA MIRADA MÁS PROFUNDA

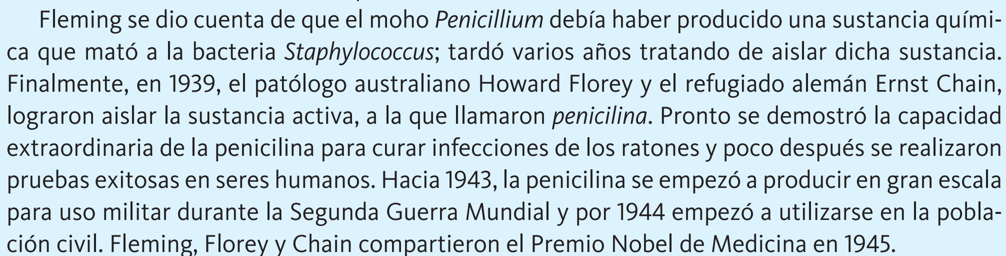
Antibióticos β-lactámicos



Moho de *penicilina* que crece en una caja de Petri.

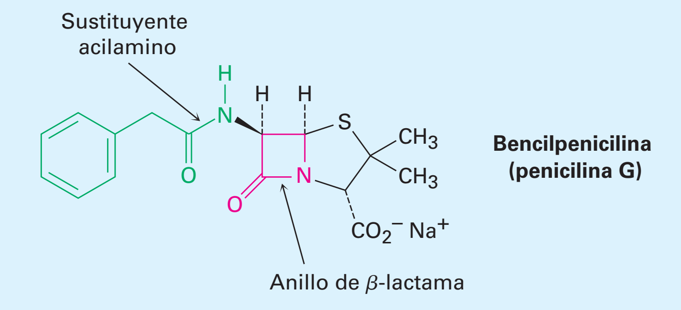
No debe subestimarse el valor del trabajo arduo y del pensamiento lógico, aunque la buena suerte también interviene en la mayor parte de los descubrimientos científicos verdaderos. Lo que ha sido llamado “el ejemplo supremo de la suerte en toda la historia científica” ocurrió a finales del verano de 1928, cuando el bacteriólogo escocés Alexander Fleming se fue de vacaciones y dejó en su laboratorio una placa de cultivo recientemente inoculada con la bacteria *Staphylococcus aureus*.

Mientras que Fleming estuvo fuera, ocurrió una cadena extraordinaria de sucesos. Primero, un periodo de nueve días de frío hizo que bajara la temperatura del laboratorio al grado que el *Staphylococcus* en la placa no pudo crecer. Durante este tiempo, las esporas de una colonia del moho *Penicillium notatum,* que estuvo creciendo en el piso de abajo, fueron llevadas por el aire al interior del laboratorio de Fleming y se alojaron en la placa de cultivo. Luego, subió la temperatura del laboratorio y tanto el *Staphylococcus* como el *Penicillium* comenzaron a crecer. Al regresar de sus vacaciones, Fleming desechó la placa y la colocó en una bandeja que contenía antiséptico, para esterilizarla. Aunque, evidentemente, la placa no se había hundido bastante en el antiséptico, porque cuando Fleming le echó una mirada unos cuantos días después, lo que observó cambió el curso de la historia de la humanidad. Notó que el crecimiento del moho *Penicillium* parecía haber disuelto las colonias de estafilococos.



Fleming se dio cuenta de que el moho *Penicillium* debía haber producido una sustancia química que mató a la bacteria *Staphylococcus*; tardó varios años tratando de aislar dicha sustancia. Finalmente, en 1939, el patólogo australiano Howard Florey y el refugiado alemán Ernst Chain, lograron aislar la sustancia activa, a la que llamaron *penicilina*. Pronto se demostró la capacidad extraordinaria de la penicilina para curar infecciones de los ratones y poco después se realizaron pruebas exitosas en seres humanos. Hacia 1943, la penicilina se empezó a producir en gran escala para uso militar durante la Segunda Guerra Mundial y por 1944 empezó a utilizarse en la población civil. Fleming, Florey y Chain compartieron el Premio Nobel de Medicina en 1945.

Ahora la llamada bencilpenicilina, o penicilina G, la primera sustancia descubierta por Fleming, no es sino parte de una amplia clase de los llamados antibióticos β-lactámicos, compuestos con un anillo de lactama (amida cíclica) con cuatro miembros. El anillo de lactama con cuatro miembros se fusiona a un anillo con cinco miembros que contiene azufre y el átomo de carbono siguiente al grupo carbonilo de la lactama está unido a un sustituyente acilamino, RCONH—. Esta cadena lateral de acilamino puede variarse en el laboratorio para proveer varios cientos de análogos de la penicilina con diferentes perfiles de actividad biológica. Por ejemplo, la ampicilina tiene un sustituyente α-aminofenilacetamido [PhCH(NH_2)CONH—].



Las *cefalosporinas*, un grupo de antibióticos β-lactámicos que contienen un anillo insaturado con seis miembros que contiene azufre, están estrechamente relacionadas con las penicilinas. Un ejemplo es la Cefalexina, comercializada con el nombre registrado de Keflex. Por lo general, las

(continúa)

(continuación)

cefalosporinas tienen una actividad antibacterial mucho mayor que las penicilinas, particularmente contra cepas de bacterias resistentes.

NH_2 H H H S N O O N CH_3 CO_2H

Cefalexina (una cefalosporina)

La actividad biológica de las penicilinas y de las cefalosporinas se debe a la presencia del anillo tensionado de la β-lactama, el cual reacciona y desactiva a la enzima transpeptidasa, indispensable para sintetizar y reparar las paredes de las células bacterianas. Con la pared incompleta o debilitada, la célula bacteriana se rompe y muere.

R N H H H S CH_3 CH_3 O O N CO_2H Enzima OH

Transpeptidasa (enzima activa)

Penicilina (β-lactama)

R N H H H S CH_3 CH_3 O $^-$O N O CO_2H Enzima H—A

R N H H H S CH_3 CH_3 O O HN O CO_2H Enzima

(enzima inactiva)

Resumen

Términos clave

amida ($RCONH_2$), 814
anhídrido de ácido (RCO_2COR'), 814
derivado de ácido carboxílico, 814
éster (RCO_2R), 814

Los **derivados de ácidos carboxílicos** en los que el grupo $-OH$ de un ácido carboxílico ha sido reemplazado por otro sustituyente son algunos de los que más ampliamente ocurren en todas las moléculas y están involucrados en casi todos los procesos biológicos. En este capítulo, hemos cubierto la química necesaria para su comprensión y por lo tanto también son necesarios para la comprensión de la química de los organismos vivos. Los **halogenuros de ácido**, **anhídridos de ácido**, **ésteres** y **amidas** son los más comunes de tales derivados en el laboratorio; los **tioésteres** y **fosfatos de acilo** son los más comunes en las moléculas biológicas.

La química de los derivados de los ácidos carboxílicos está dominada por la **reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo**. Mecanísticamente, estas sustituciones ocurren por la adición de un nucleófilo al grupo carbonilo polar del derivado de ácido para dar un intermediario tetraédrico, seguido por la eliminación de un grupo saliente.

$$RC(=O)Y + :Nu^- \longrightarrow [R-C(O^-)(Y)-Nu] \longrightarrow RC(=O)Nu + :Y^-$$

La reactividad de un derivado de ácido frente a la sustitución depende tanto del ambiente estérico cerca del grupo carbonilo como de la naturaleza electrónica del sustituyente, Y. El orden de reactividad es halogenuro de ácido > anhídrido de ácido > tioéster > éster > amida.

Las reacciones más comunes de los derivados de ácidos carboxílicos son la sustitución por agua (hidrólisis) para producir un ácido, por un alcohol (alcohólisis) para producir un éster, por una amina (aminólisis) para producir una amida, por iones hidruro para dar un alcohol (reducción) y por un reactivo organometálico para producir un alcohol (reacción de Grignard).

Los **polímeros que crecen en pasos**, como las poliamidas y los poliésteres, se preparan por las reacciones entre moléculas disfuncionales. Las poliamidas (nylons) se forman por la reacción entre un diácido y una diamina; los poliésteres se forman a partir de un diácido y un diol.

La espectroscopía de IR es una herramienta valiosa para el análisis estructural de los derivados de ácido. Los cloruros de ácido, anhídridos, ésteres y amidas muestran absorciones en IR características que pueden utilizarse para identificar estos grupos funcionales.

Términos clave (continuación)

fosfato de acilo ($RCPO_3^{2-}$), 814
halogenuro de ácido (RCOX), 814
lactama, 845
lactona, 837
polímero que crece en pasos, 848
reacción de esterificación de Fischer, 824
reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo, 818
saponificación, 838
tioéster (RCOSR'), 814

Resumen de reacciones

1. Reacciones de ácidos carboxílicos (sección 21.3)
   (a) Conversión en cloruros de ácido

$$RCOOH \xrightarrow[CHCl_3]{SOCl_2} RCOCl + SO_2 + HCl$$

   (b) Conversión en ésteres

$$RCOO^- + R'X \xrightarrow[\text{reacción } S_N2]{\text{Vía}} RCOOR'$$

$$RCOOH + R'OH \xrightarrow[\text{ácido}]{\text{Catalizador}} RCOOR' + H_2O$$

   (c) Conversión en amidas

$$RCOOH + RNH_2 \xrightarrow{DCC} RCONHR$$

(continúa)

(d) Reducción para producir alcoholes primarios

$$RCOOH + LiAlH_4 \longrightarrow RCH_2OH$$

2. Reacciones de los cloruros de ácido (sección 21.4)

(a) Hidrólisis para producir ácidos

$$RCOCl + H_2O \longrightarrow RCOOH + HCl$$

(b) Reacción con los carboxilatos para producir anhídridos

$$RCOCl + RCO_2^- \longrightarrow RCOOCOR + Cl^-$$

(c) Alcohólisis para producir ésteres

$$RCOCl + R'OH \xrightarrow{\text{Piridina}} RCOOR' + HCl$$

(d) Aminólisis para producir amidas

$$RCOCl + 2\ NH_3 \longrightarrow RCONH_2 + NH_4Cl$$

(e) Reducción para producir alcoholes primarios

$$RCOCl \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. } LiAlH_4\text{, éter}} RCH_2OH$$

(f) Reacción de Grignard para producir alcoholes terciarios

$$RCOCl \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. } 2\ R'MgX\text{, éter}} RR'_2COH$$

(g) Reacción con diorganocupratos para producir cetonas

$$RCOCl \xrightarrow[\text{Éter}]{R'_2CuLi} RCOR'$$

3. Reacciones de los anhídridos de ácido (sección 21.5)

(a) Hidrólisis para producir ácidos

$$RCOOCOR + H_2O \longrightarrow 2\ RCOOH$$

(continúa)

(b) Alcohólisis para producir ésteres

$$RC(=O)OC(=O)R + R'OH \longrightarrow RC(=O)OR' + RC(=O)OH$$

(c) Aminólisis para producir amidas

$$RC(=O)OC(=O)R + 2\ NH_3 \longrightarrow RC(=O)NH_2 + RC(=O)O^- \ {}^+NH_4$$

4. Reacciones de los ésteres (sección 21.6)

(a) Hidrólisis para producir ácidos

$$RC(=O)OR' \xrightarrow[\text{o NaOH, } H_2O]{H_3O^+} RC(=O)OH + R'OH$$

(b) Reducción para producir alcoholes primarios

$$RC(=O)OR' \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. } LiAlH_4\text{, éter}} RCH_2OH + R'OH$$

(c) Reducción parcial para producir aldehídos

$$RC(=O)OR' \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. DIBAH, tolueno}} RC(=O)H + R'OH$$

(d) Reacción de Grignard para producir alcoholes terciarios

$$RC(=O)OR' \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. } 2\ R''MgX\text{, éter}} RC(R'')_2OH + R'OH$$

5. Reacciones de amidas (sección 21.7)

(a) Hidrólisis para producir ácidos

$$RC(=O)NH_2 \xrightarrow[\text{o NaOH, } H_2O]{H_3O^+} RC(=O)OH + NH_3$$

(b) Reducción para producir aminas

$$RC(=O)NH_2 \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. } LiAlH_4\text{, éter}} RCH_2NH_2$$

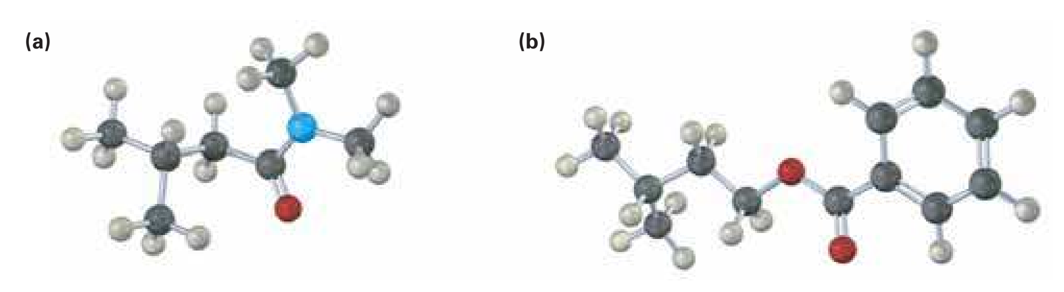
| Ejercicios

OWL Versiones interactivas de estos problemas están disponibles en OWL para Química orgánica.

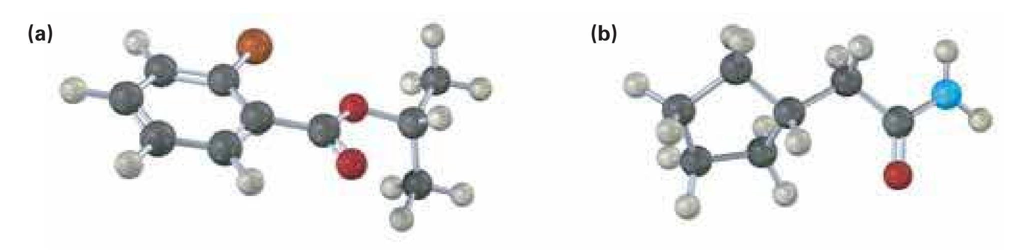
Visualización de la química

(Los problemas 21.1 a 21.26 aparecen dentro del capítulo.)

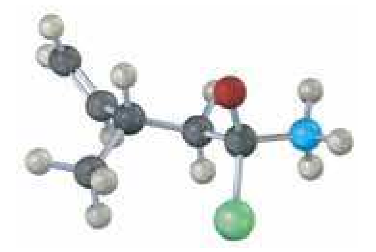
21.27 Nombre los siguientes compuestos:



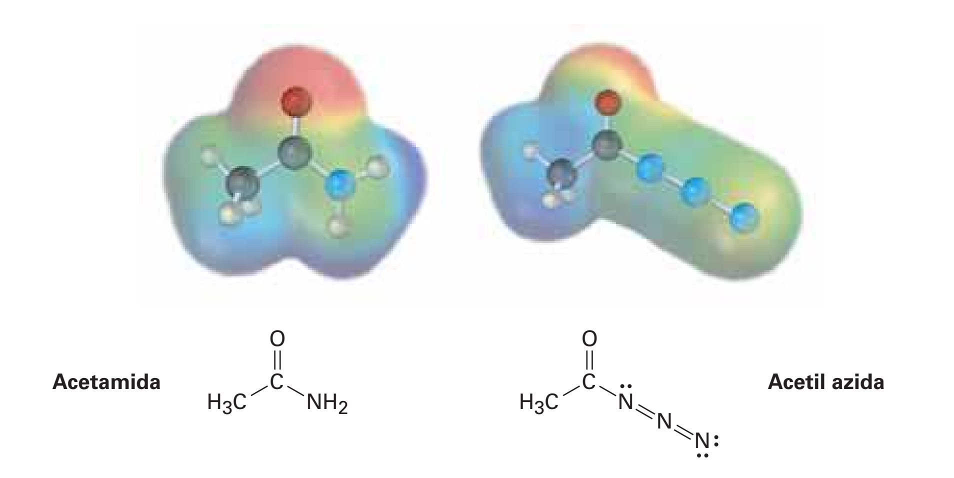
21.28 ¿Cómo prepararía los siguientes compuestos comenzando con un ácido carboxílico apropiado y cualesquiera otros reactivos necesarios? (Café rojizo = Br.)



21.29 La siguiente estructura representa un ion alcóxido tetraédrico intermediario formado por la adición de un nucleófilo a un derivado de ácido carboxílico. Identifique el nucleófilo, el grupo saliente, el derivado de ácido inicial y el producto final (verde = Cl).



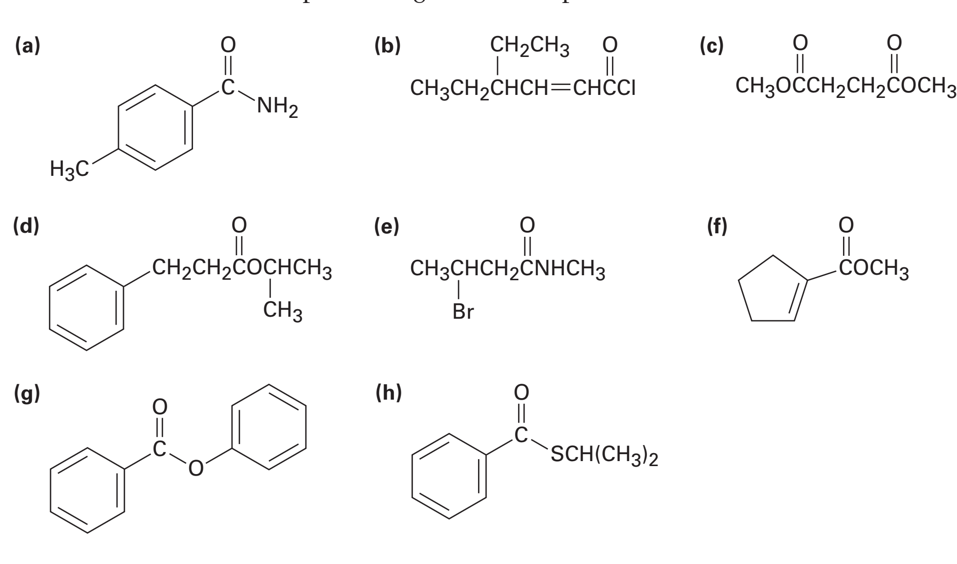
21.30 Se muestran los mapas de potencial electrostático de una amida típica (acetamida) y de una acil azida (acetil azida). ¿Cuál de las dos piensa usted que es más reactiva en las reacciones de sustitución nucleofílica en el grupo acilo? Explique.



Problemas adicionales

Nomenclatura de ácidos carboxílicos y sus derivados

21.31 Dé los nombres IUPAC para los siguientes compuestos:



21.32 Dibuje las estructuras que correspondan a los siguientes nombres:

(a) *p*-Bromofenilacetamida
(b) *m*-Benzoilbenzamida
(c) 2,2-Dimetilhexanamida
(d) Ciclohexanocarboxilato de ciclohexilo
(e) Etil 2-ciclobutenocarboxilato
(f) Anhídrido succínico

21.33 Dibuje y nombre los compuestos que coincidan con las siguientes descripciones:

(a) Tres cloruros de ácido que tienen la fórmula C_6H_9ClO
(b) Tres amidas que tienen la fórmula $C_7H_{11}NO$

Reacciones de sustitución nucleofílica en el grupo acilo

21.34 Prediga el producto, si existe, de la reacción entre el cloruro de propanoilo y los siguientes reactivos:

(a) $Li(Ph)_2Cu$ en éter
(b) $LiAlH_4$, después H_3O^+
(c) CH_3MgBr, después H_3O^+
(d) H_3O^+
(e) Ciclohexanol
(f) Anilina
(g) $CH_3CO_2^{-}\ ^{+}Na$

21.35 Resuelva el problema 21.34 para la reacción de los reactivos indicados con propanoato de metilo.

21.36 Resuelva el problema 21.34 para la reacción de los reactivos indicados con propanamida.

21.37 ¿Qué producto esperaría obtener de la reacción de Grignard de un exceso de bromuro de fenilmagnesio con carbonato de dimetilo, $CH_3OCO_2CH_3$?

21.38 ¿Cómo podría preparar los siguientes compuestos a partir del ácido butanoico?

(a) 1-Butanol
(b) Butanal
(c) 1-Bromobutano
(d) Pentanonitrilo
(e) 1-Buteno
(f) *N*-Metilpentanamida
(g) 2-Hexanona
(h) Butilbenceno
(i) Butanonitrilo

21.39 Prediga el (los) producto(s) de las reacciones siguientes:

(a) Ciclohexil–$CO_2CH_2CH_3$ $\xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. } CH_3CH_2MgBr}$?

(b) $CH_3CH(CH_3)CH_2CH_2CO_2CH_3$ $\xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. DIBAH}}$?

(c) Ciclopentil–COCl $\xrightarrow{CH_3NH_2}$?

(d) Ciclohexano con CO_2H, H y CH_3, H (estereoquímica en cuñas) $\xrightarrow[H_2SO_4]{CH_3OH}$?

(e) $H_2C{=}CHCH(CH_3)CH_2CO_2CH_3$ $\xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. } LiAlH_4}$?

(f) Ciclohexil–OH $\xrightarrow[\text{Piridina}]{CH_3CO_2COCH_3}$?

(g) Benceno con $CONH_2$ y CH_3 (orto) $\xrightarrow[\text{2. } H_2O]{\text{1. } LiAlH_4}$?

(h) Benceno con CH_2CO_2H y Br (orto) $\xrightarrow{SOCl_2}$?

21.40 Se ha encontrado el siguiente orden de reactividad para la saponificación de acetatos de alquilo por NaOH acuoso. Explique.

$$CH_3CO_2CH_3 > CH_3CO_2CH_2CH_3 > CH_3CO_2CH(CH_3)_2 > CH_3CO_2C(CH_3)_3$$

21.41 Explique la observación de que el intento de esterificación de Fischer del ácido 2,4,6-trimetilbenzoico con metanol y HCl no tiene éxito. No se obtiene el éster y el ácido recuperado no cambia. ¿Qué método alternativo de esterificación podría tener éxito?

21.42 Diseñe métodos para la preparación de acetofenona (fenil metil cetona) que comiencen a partir de los siguientes compuestos:
(a) Benceno **(b)** Bromobenceno **(c)** Benzoato de metilo
(d) Benzonitrilo **(e)** Estireno

21.43 El tratamiento del ácido 5-aminopentanoico con DCC (diciclohexilcarbodiimida) produce una lactama. Muestre la estructura del producto y el mecanismo de la reacción.

21.44 Cuando el benzoato de *etilo* se calienta en metanol que contiene una pequeña cantidad de HCl, se forma benzoato de *metilo*. Proponga un mecanismo para la reacción.

21.45 La *ter*-butoxicarbonil azida, un reactivo utilizado en la síntesis de proteínas, se prepara cuando se trata el cloruro de *ter*-butoxicarbonilo con azida de sodio. Proponga un mecanismo para esta reacción.

$$(CH_3)_3C{-}O{-}C(=O){-}Cl + NaN_3 \longrightarrow (CH_3)_3C{-}O{-}C(=O){-}N_3 + NaCl$$

Polímeros que crecen en pasos

21.46 El polímero que crece por pasos nylon 6 se prepara a partir de la caprolactama. La reacción comprende la reacción inicial de la caprolactama con agua para dar un aminoácido intermediario de cadena abierta, seguida por el calentamiento para formar el polímero. Proponga los mecanismos para ambas etapas y muestre la estructura del nylon 6.

Caprolactama

21.47 La *Qiana*, una fibra de poliamida con una textura sedosa, tiene la siguiente estructura. ¿Cuáles son las unidades de monómero utilizadas en la síntesis de la Qiana?

$$\left[-C(=O)(CH_2)_6C(=O){-}NH{-}C_6H_{10}{-}CH_2{-}C_6H_{10}{-}NH- \right]_n$$

Qiana

21.48 ¿Cuál es la estructura del polímero producido cuando se trata la β-propiolactona con una pequeña cantidad de ion hidróxido?

β-Propiolactona

21.49 Las poliimidas que tienen la estructura que se muestra son utilizadas como recubrimientos en vidrios y plásticos para mejorar la resistencia a las rayaduras. ¿Cómo sintetizaría una poliimida? (Véase el problema 21.59.)

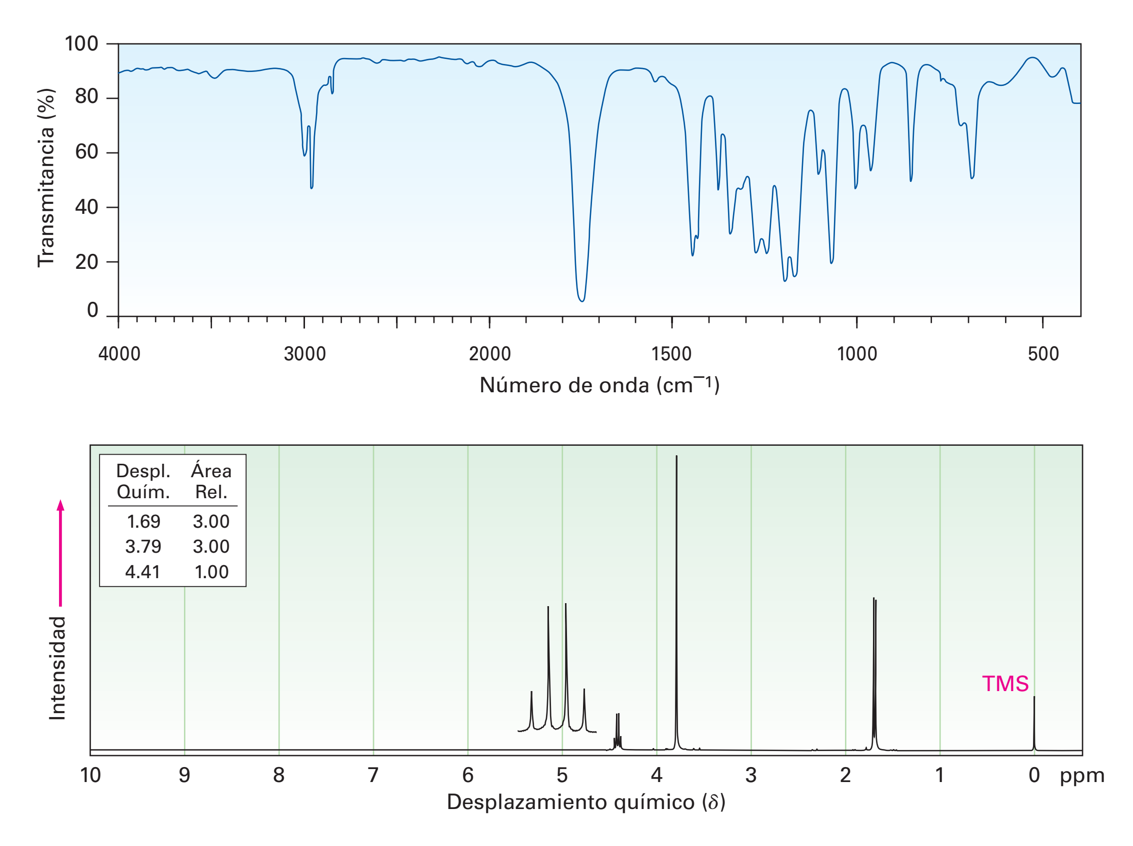
Una poliimida

Espectroscopía

21.50 ¿Cómo podría distinguir espectroscópicamente entre los siguientes pares de isómeros? Diga qué diferencias esperaría ver.

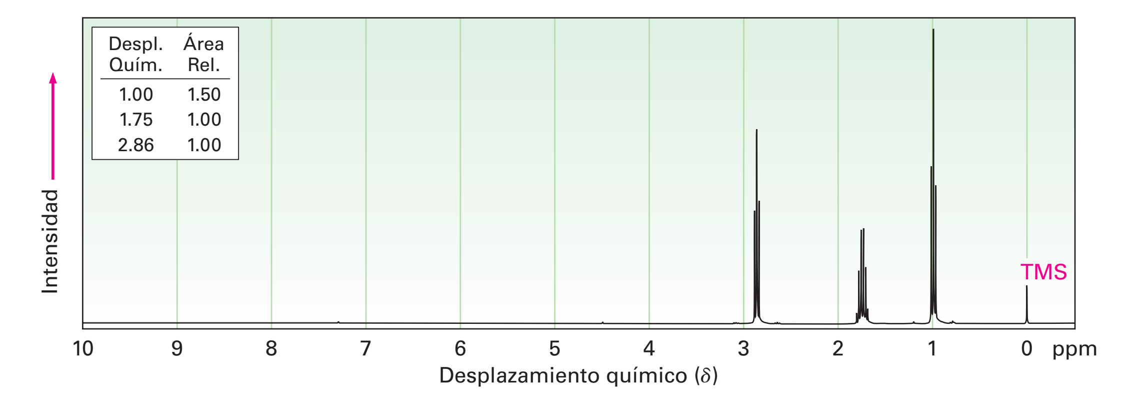
(a) *N*-Metilpropanamida y *N,N*-dimetilacetamida
(b) 5-Hidroxipentanonitrilo y ciclobutanocarboxamida
(c) Ácido 4-clorobutanoico y cloruro de 3-metoxipropanoilo
(d) Propanoato de etilo y acetato de propilo

21.51 Proponga una estructura para un compuesto, $C_4H_7ClO_2$, que tiene los siguientes espectros de IR y de ^{1}H-RMN:

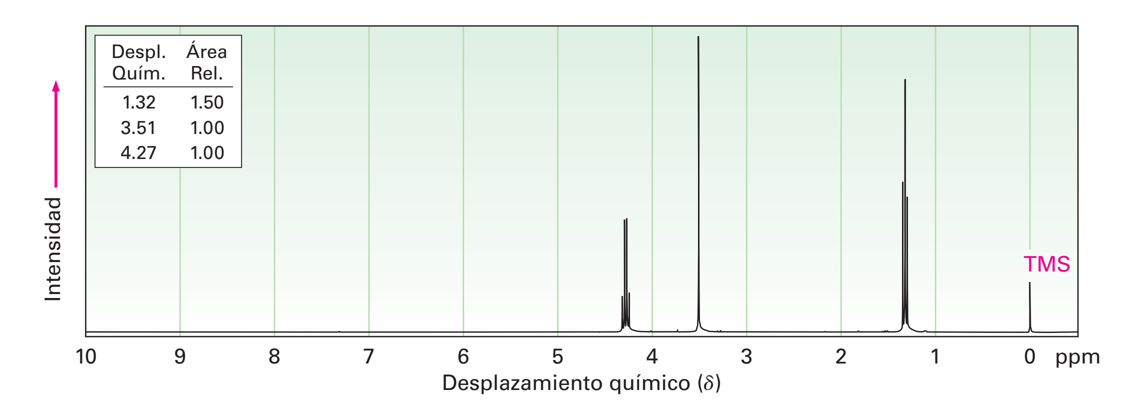


21.52 Asigne estructuras para los compuestos con los siguientes espectros de ^{1}H-RMN:

(a) C_4H_7ClO
IR: 1810 cm^{-1}



(b) $C_5H_7NO_2$
IR: 2250, 1735 cm^{-1}



Problemas generales

21.53 Se ha encontrado el siguiente orden de reactividad para la hidrólisis básica de benzoatos de metilo *p*-sustituidos:

$$Y = NO_2 > Br > H > CH_3 > OCH_3$$

¿Cómo puede explicar este orden de reactividad? ¿Dónde esperaría que estén Y = C≡N, Y = CHO y Y = NH_2 en la lista de reactividad?

$$Y\text{–}C_6H_4\text{–}CO_2CH_3 \xrightarrow[H_2O]{^-OH} Y\text{–}C_6H_4\text{–}CO_2^- + CH_3OH$$

21.54 Las grasas se biosintetizan a partir del 3-fosfato de glicerilo y de la grasa acil CoA por una secuencia de reacción que comienza con el siguiente paso. Muestre el mecanismo de la reacción.

$$CH_2OH-CHOH-CH_2OPO_3^{2-} + RC(=O)SCoA \xrightarrow[\text{aciltransferasa}]{\text{Glicerol-3-fosfato}} CH_2O-C(=O)-R-CHOH-CH_2OPO_3^{2-}$$

Glicerol 3-fosfato **Grasa acil CoA** **1-Acilglicerol 3-fosfato**

21.55 Cuando un ácido carboxílico se disuelve en agua marcada isotópicamente, la marca se incorpora rápidamente en *ambos* átomos de oxígeno del ácido carboxílico. Explique.

$$RC(=O)OH \xrightarrow{H_2O} RC(=O)OH$$

21.56 En la sección 21.6 dijimos que los estudios mecanísticos en la hidrólisis de ésteres se han realizando utilizando propanoato de etilo marcado con ^{18}O en el oxígeno parecido al del éter. Suponga que el ácido acético marcado con ^{18}O es su única fuente de oxígeno isotópico y proponga una síntesis del propanoato de etilo marcado.

21.57 Cuando se trata un ácido carboxílico con anhídrido trifluoroacético conduce a un anhídrido asimétrico que reacciona rápidamente con alcohol para dar un éster.

$$RC(=O)OH \xrightarrow{(CF_3CO)_2O} RC(=O)OC(=O)CF_3 \xrightarrow{R'OH} RC(=O)OR' + CF_3CO_2H$$

(a) Proponga un mecanismo para la formación del anhídrido asimétrico.
(b) ¿Por qué el anhídrido asimétrico es inusualmente reactivo?
(c) ¿Por qué el anhídrido asimétrico reacciona como se indica en lugar de dar un éster trifluoroacético y un ácido carboxílico?

21.58 Cuando se trata un α-aminoácido con DCC se obtiene la 2,5-dicetopiperazina. Proponga un mecanismo.

$$H_3\overset{+}{N}-CH(R)-C(=O)O^- \xrightarrow{DCC} \text{2,5-dicetopiperazina}$$

Un α-aminoácido **Una 2,5-dicetopiperazina**

21.59 El anhídrido succínico produce la imida cíclica succinimida cuando se calienta con cloruro de amonio a 200 °C. Proponga un mecanismo para esta reacción. ¿Por qué supone que se requiere una temperatura de reacción elevada?

NH_4Cl, 200 °C; N—H + H_2O + HCl

21.60 La butacetina es un analgésico (calmante del dolor) que se sintetiza de forma comercial a partir del *p*-fluoronitrobenceno. Proponga una síntesis.

$NHCOCH_3$
$(CH_3)_3CO$
Butacetina

21.61 El 4-aminosalicilato de fenilo es un fármaco utilizado en el tratamiento de la tuberculosis. Proponga una síntesis de este compuesto a partir del ácido 4-nitrosalicílico.

CO_2H O_2N OH ? H_2N OH O C O

Ácido 4-nitrosalicílico **4-Aminosalicilato de fenilo**

21.62 La *N,N*-dietil-*m*-toluamida (DEET) es el ingrediente activo en varias de las preparaciones de repelentes de insectos. ¿Cómo podría sintetizar esta sustancia a partir del *m*-bromotolueno?

H_3C O C N CH_2CH_3 CH_2CH_3
***N,N*-Dietil-*m*-toluamida**

21.63 El ácido tranexámico, un útil fármaco anticoagulante, se prepara de manera comercial a partir del *p*-metilbenzonitrilo. Formule los pasos probables que se utilizan en la síntesis. (No se preocupe acerca de los isómeros cis-trans; el calentamiento a 300 °C interconvierte los isómeros.)

H CO_2H H_2NCH_2 H
Ácido tranexámico

21.64 Un método utilizado frecuentemente para la preparación de ésteres metílicos es mediante la reacción de ácidos carboxílicos con diazometano, CH_2N_2.

$$C_6H_5COOH + CH_2N_2 \longrightarrow C_6H_5COOCH_3 + N_2$$

Ácido benzoico **Diazometano** **Benzoato de metilo (100%)**

La reacción ocurre en dos pasos: (1) la protonación del diazometano por el ácido carboxílico para producir el ion metildiazonio, $CH_3N_2^+$ y un ion carboxilato; y (2) la reacción del ion carboxilato con $CH_3N_2^+$.

(a) Dibuje dos estructuras de resonancia del diazometano y explique el paso 1.

(b) ¿Qué tipo de reacción ocurre en el paso 2?

21.65 La hidrólisis de un tioéster biológico para dar el carboxilato correspondiente con frecuencia es más compleja de lo que el resultado general podría sugerir. Por ejemplo, la conversión de la succinil CoA en succinato en el ciclo del ácido cítrico ocurre por la formación inicial de un fosfato de acilo, seguida por la reacción con difosfato de guanosina (GDP, un pariente del ADP) para dar succinato y trifosfato de guanosina (GTP, un pariente del ATP). Sugiera mecanismos para ambos pasos.

$$CoAS{-}C(=O){-}CH_2CH_2{-}CO_2^- \xrightarrow{HOPO_3^{2-}} {}^-O_2P(=O){-}O{-}C(=O){-}CH_2CH_2{-}CO_2^-$$

Succinil CoA **Fosfato de acilo**

$$\xrightarrow{{}^-OP(=O)(O^-)OP(=O)(O^-)O{-}Guanosine \ \textbf{(GDP)}} {}^-O{-}C(=O){-}CH_2CH_2{-}CO_2^- + {}^-OP(=O)(O^-)OP(=O)(O^-)OP(=O)(O^-)O{-}Guanosine$$

Succinato **GTP**

21.66 Un paso en la ruta de la *gluconeogénesis* para la biosíntesis de la glucosa es la reducción parcial del 3-fosfoglicerato para dar 3-fosfato de gliceraldehído. El proceso ocurre por la fosforilación con ATP para dar 1,3-bifosfoglicerato, la reacción con un grupo tiol en la enzima para dar un tioéster unido a la enzima y la reducción con NADH. Sugiera un mecanismo para las tres reacciones.

3-Fosfoglicerato → (ATP, ADP) → 1,3-Bifosfoglicerato → (Enz—SH, PO_4^{3-}) → (Tioéster unido a la enzima) → ($NADH/H^+$; NAD^+, Enz—SH) → 3-Fosfato de gliceraldehído

21.67 Las penicilinas y otros antibióticos β-lactámicos (véase *Una mirada más profunda* en este capítulo) desarrollan típicamente una resistencia a las bacterias debido a la síntesis bacteriana de las enzimas β-lactamasa. Sin embargo, el tazobactam es capaz de inhibir la actividad de la β-lactamasa atrapándola, por lo que previene el desarrollo de resistencia.

β-Lactamasa + **Tazobactam** ⟶ **β-Lactamasa atrapada**

(a) El primer paso en el atrapamiento es la reacción de un grupo hidroxilo en la β-lactamasa para abrir el anillo de β-lactama del tazobactam. Muestre el mecanismo.

(b) El segundo paso es la apertura del anillo que contiene azufre en el tazobactam para dar un ion imino acíclico intermediario. Muestre el mecanismo.

(c) La ciclación del ion iminio intermediario da como producto la β-lactamasa atrapada. Muestre el mecanismo.

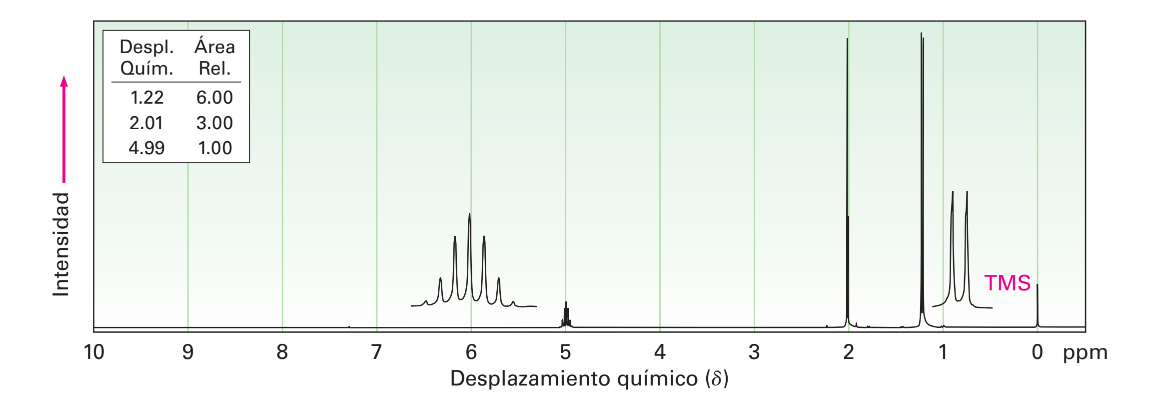
21.68 La siguiente reacción, llamada *rearreglo del ácido bencílico*, tiene lugar en las reacciones típicas del grupo carbonilo. Proponga un mecanismo (Ph = fenilo).

Bencilo → (1. NaOH, H_2O; 2. H_3O^+) → **Ácido bencílico**

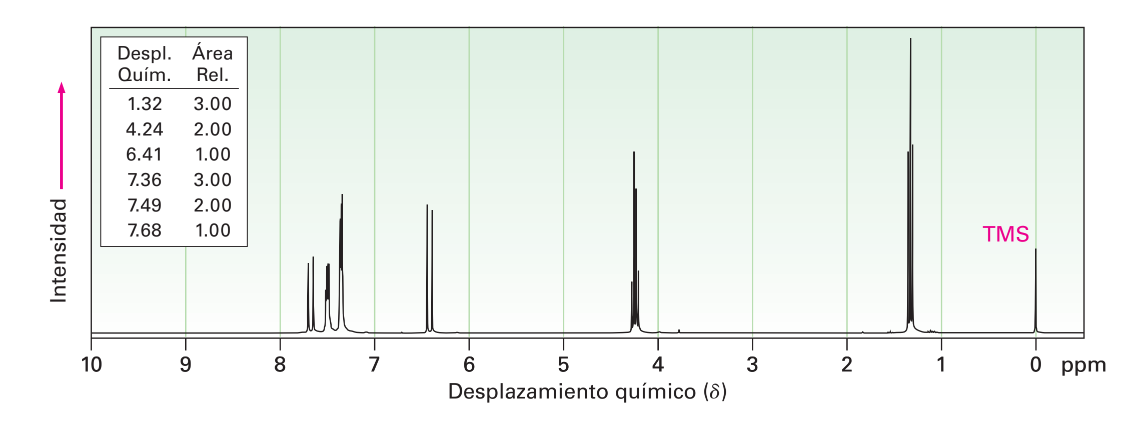
21.69 Dibuje la estructura del polímero que esperaría obtener a partir de la reacción de tereftalato dimetilo con un triol como el glicerol. ¿Qué característica estructural tendría este polímero que no está presente en el Dacron (tabla 21.2)?, o ¿cómo afectaría esta nueva característica las propiedades del polímero?

21.70 Proponga estructuras para los compuestos con los siguientes espectros de ^{1}H-RMN:

(a) $C_5H_{10}O_2$
IR: 1735 cm^{-1}

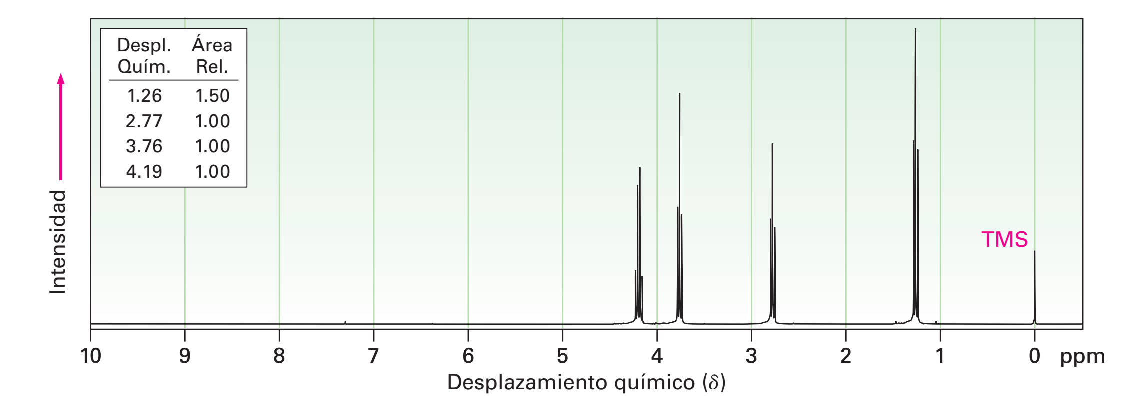


(b) $C_{11}H_{12}O_2$
IR: 1710 cm^{-1}

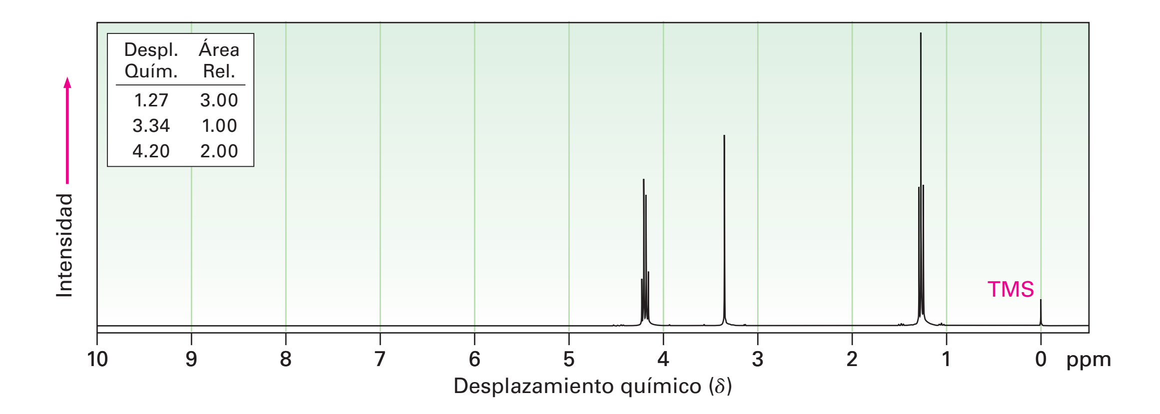


21.71 Proponga estructuras para los compuestos con los siguientes espectros de ^{1}H-RMN:

(a) $C_5H_9ClO_2$
IR: 1735 cm^{-1}



(b) $C_7H_{12}O_4$
IR: 1735 cm^{-1}



21.72 Los adhesivos epóxicos se preparan en dos pasos. La reacción S_N2 de la sal disódica del bisfenol A con epiclorohidrina forma un “prepolímero” el cual se “cura” por tratamiento con una triamina como la $H_2NCH_2CH_2NHCH_2CH_2NH_2$.

Bisfenol A + **Epiclorohidrina** ($H_2C{-}CHCH_2Cl$, epóxido) →

“Prepolímero”

Dibuje estructuras para mostrar cómo la adición de la triamina resulta en el refuerzo del polímero.

21.73 En la *reacción del yodoformo*, una triyodometil cetona reacciona con NaOH acuoso para producir un ion carboxilato y un yodoformo (triyodometano). Proponga un mecanismo para esta reacción.

$$RCOCI_3 \xrightarrow[H_2O]{OH^-} RCOO^- + HCI_3$$

22

Los gases lacrimógenos utilizados por la policía y los militares para controlar disturbios es una cloro cetona sencilla hecha por una reacción de sustitución α en un grupo carbonilo.

Reacciones de sustitución alfa en el grupo carbonilo

En la *Introducción a los compuestos carbonílicos* dijimos que la mayor parte de la química de los compuestos carbonílicos puede explicarse a través de cuatro tipos de reacciones: adiciones nucleofílicas, sustituciones nucleofílicas en el grupo acilo, sustituciones en α y condensaciones del carbonilo. En los tres capítulos anteriores hemos estudiado las dos primeras de estas reacciones, ahora veremos con más detalle el tercer proceso del grupo carbonilo, la **reacción de sustitución α**.

Las reacciones de sustitución alfa ocurren en la posición s*iguiente al* grupo carbonilo, la *posición* α, y comprenden la sustitución de un átomo de hidrógeno α por un electrófilo, E, mediante un *enol* o un *ion enolato* como intermediario. Comencemos aprendiendo más acerca de estas dos especies.

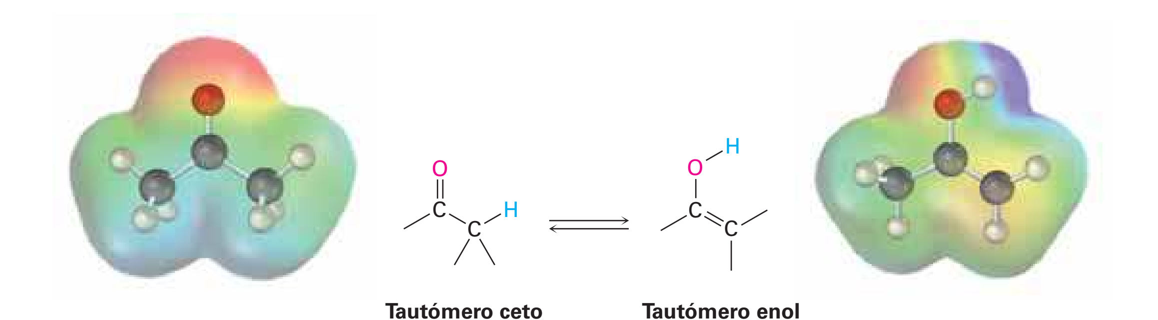
Un compuesto carbonílico ⇌ Un ion enolato → (E^+) Un compuesto carbonílico alfa sustituido

Un compuesto carbonílico ⇌ Un enol → (E^+) Un compuesto carbonílico alfa sustituido

¿Por qué este capítulo? Como sucede con las adiciones nucleofílicas y las sustituciones nucleofílicas en el grupo acilo, muchos esquemas de laboratorio, las síntesis farmacéuticas y las rutas biológicas hacen uso frecuente de las reacciones de sustitución α en el grupo carbonilo. Su gran valor es que constituye uno de los pocos métodos generales para la formación de enlaces carbono-carbono, por lo que hacen posible formar moléculas grandes a partir de precursores más pequeños. En este capítulo veremos cómo y por qué ocurren estas reacciones.

22.1 Tautomería ceto-enol

Un compuesto carbonílico con un átomo de hidrógeno en su carbono α se equilibra rápidamente con su isómero **enol** correspondiente **(sección 9.4)**. Esta interconversión espontánea entre dos isómeros, usualmente con el cambio de posición de un hidrógeno, es llamado *tautomerismo* del griego *tauto*, que significa “la misma”, y *meros*, que significa “parte”. Los isómeros individuales se llaman **tautómeros**.



Observe la diferencia entre los tautómeros y las formas resonantes; los tautómeros son isómeros constitucionales; es decir, compuestos diferentes con estructuras distintas, mientras que las formas resonantes son representaciones diferentes de una sola estructura. Los tautómeros tienen sus *átomos* arreglados de diferente manera, mientras que las formas resonantes sólo difieren en la posición de sus *electrones* π y no enlazados.

La mayor parte de los compuestos carbonílicos existen casi de manera exclusiva en la forma ceto en el equilibrio y, normalmente, es difícil aislar el enol puro. Por ejemplo, a temperatura ambiente la ciclohexanona sólo contiene alrededor del 0.0001% de su tautómero enol. El porcentaje del tautómero enol es aún menor para los ácidos carboxílicos, los ésteres y las amidas. Sólo cuando el enol se puede estabilizar por conjugación o por la formación intramolecular de enlaces de hidrógeno a veces se hace predominante. Por lo tanto, la 2,4-pentanodiona es alrededor de 76% tautómero enol. Aun cuando los enoles sólo están presentes en una pequeña cantidad en equilibrio, son responsables de mucha de la química de los compuestos carbonílicos debido a que son muy reactivos.

Ciclohexanona		Acetona	
99.999 9%	0.000 1%	99.999 999 9%	0.000 000 1%

La tautomería ceto-enolica de los compuestos carbonílicos es catalizada tanto por los ácidos como por las bases. La catálisis ácida ocurre por la protonación del átomo de oxígeno del grupo carbonilo para dar un catión como intermediario que pierde el H^+ de su carbono α para producir un enol neutro **(figura 22.1a)**. Esta pérdida del protón del catión intermediario es similar a la que ocurre durante la reacción E1 cuando un carbocatión pierde el H^+ para formar un alqueno **(sección 11.10)**.

La formación de un enol catalizada por una base se debe a la presencia de un grupo carbonilo que hace los átomos de hidrógeno en el carbono α ligeramente ácidos. Por

lo tanto, un compuesto carbonílico puede actuar como un ácido y donar uno de sus hidrógenos α a una base suficientemente fuerte. El anión estabilizado por resonancia resultante, **un ion enolato**, es entonces protonado para dar un compuesto neutro. Si la protonación del ion enolato tiene lugar en el carbono α, el tautómero ceto se regenera y ningún cambio neto ocurre. Sin embargo, si se lleva a cabo la protonación en el átomo de oxígeno, entonces se forma el tautómero enol **(figura 22.1b)**.

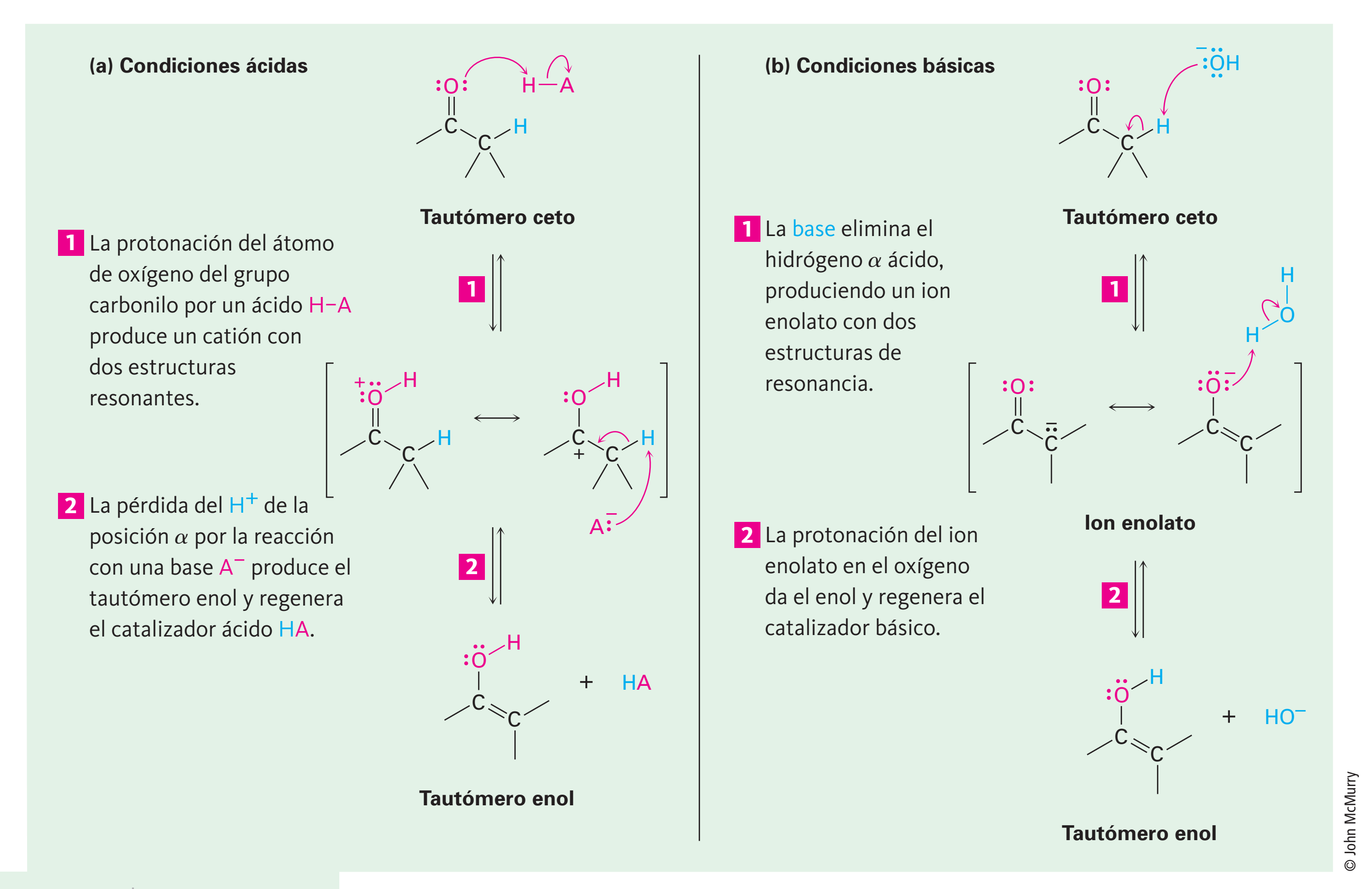


Figura 22.1 | **MECANISMO** Mecanismo de formación de un enol en condiciones de catalización por un ácido y por una base. (**a**) La catálisis ácida implica (**1**) protonación inicial del oxígeno del carbonilo seguido por (**2**) la eliminación de H^+ de la posición α. (**b**) La catálisis básica implica (**1**) desprotonación inicial de la posición α para dar un ion enolato, seguido de (**2**) protonación del oxígeno.

Observe que sólo los hidrógenos de la posición α de los compuestos carbonílicos son ácidos. Los hidrógenos β, γ, δ y demás no son ácidos y las bases no pueden eliminarlos debido a que los aniones resultantes no pueden ser estabilizados por resonancia en el grupo carbonilo.

No ácidos

Base

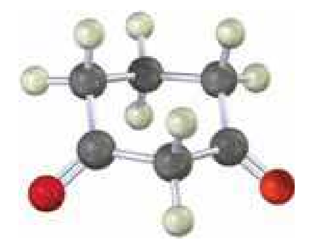
Ácidos

Ion enolato

Problema 22.1
Dibuje estructuras para los tautómeros enol de los siguientes compuestos:
(a) Ciclopentanona **(b)** Tioacetato de metilo **(c)** Acetato de etilo
(d) Propanal **(e)** Ácido acético **(f)** Fenilacetona

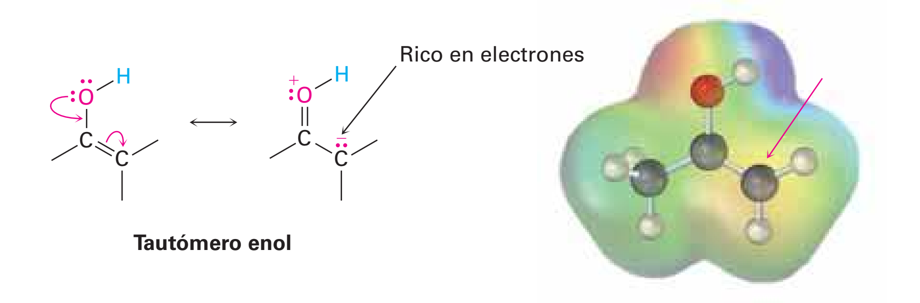
Problema 22.2
¿Cuántos hidrógenos ácidos tiene cada una de las moléculas enlistadas en el problema 22.1? Identifíquelos.

Problema 22.3
Dibuje estructuras para todas las formas monoenol de la siguiente molécula. ¿Cuál esperaría que sea la más estable? Explique.



22.2 Reactividad de enoles: el mecanismo de las reacciones de sustitución alfa

¿Qué tipo de química tienen los enoles? Debido a que sus enlaces dobles son ricos en electrones, los enoles se comportan como nucleófilos y reaccionan con electrófilos casi de la misma forma en que lo hacen los alquenos. Pero debido a la resonancia de la donación electrónica de un par no enlazado de electrones en el oxígeno vecino, los enoles son más ricos en electrones y más reactivos que los alquenos correspondientes. Observe en el siguiente mapa de potencial electrostático del etenol ($H_2C{=}CHOH$) la existencia de una cantidad sustancial de densidad electrónica (amarillo-rojo) en el carbono α.



Cuando un *alqueno* reacciona con un electrófilo, E^+, la adición inicial de H^+ da un catión intermediario y la reacción subsecuente con un nucleófilo como el ion halogenuro produce un producto de adición **(sección 7.7)**. Sin embargo, cuando un *enol* reacciona con un electrófilo, únicamente el paso de la adición inicial es el mismo **(figura 22.2)** y en lugar de reaccionar con un nucleófilo para dar un producto de adición, el catión intermediario pierde el protón del $-OH$ para dar un compuesto carbonílico α-sustituido.

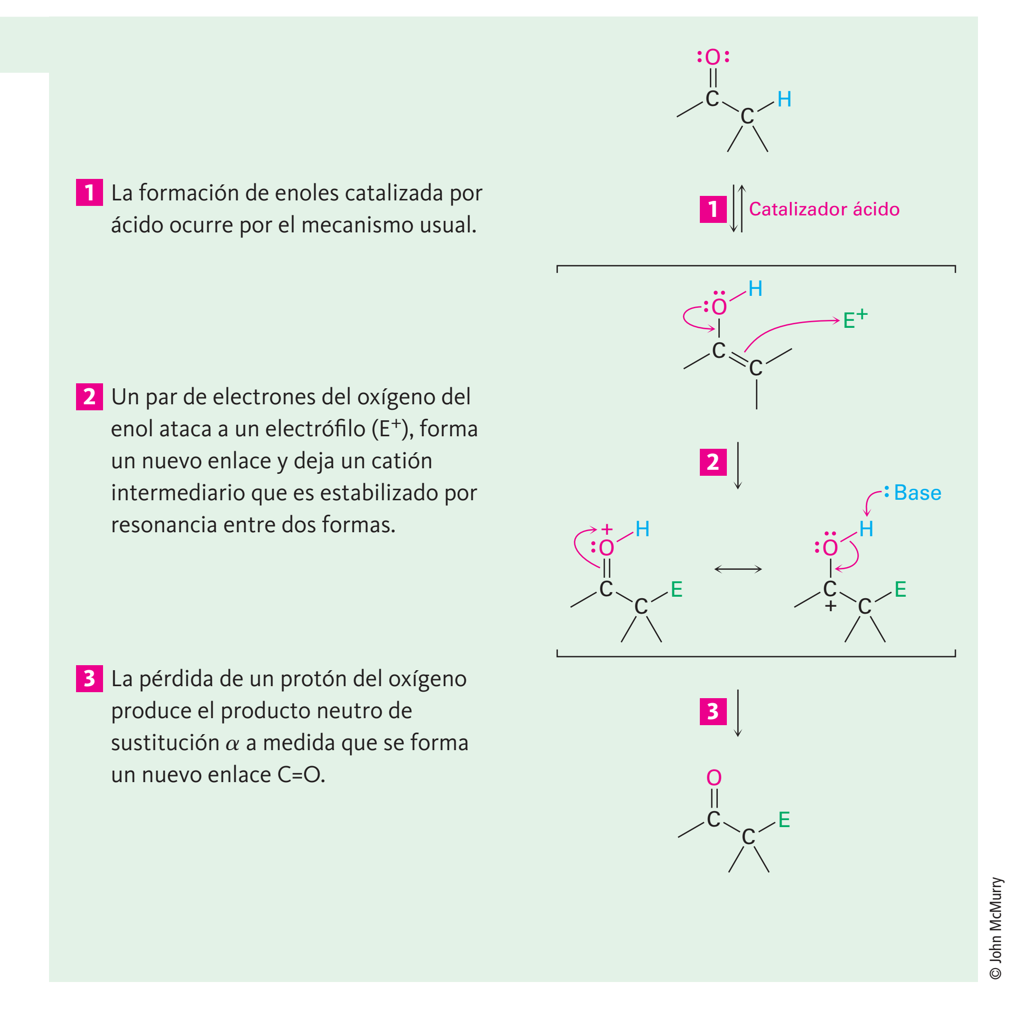


Figura 22.2 | **MECANISMO**

Mecanismo general de la reacción de sustitución α de un grupo carbonilo. En el paso 3, el catión formado inicialmente pierde el H^+ para regenerar un compuesto carbonílico.

22.3 Halogenación alfa de aldehídos y cetonas

Una reacción particularmente común de sustitución α en el laboratorio es la halogenación de aldehídos y cetonas en su posición α por la reacción con Cl_2, Br_2 o I_2 en una disolución ácida. Con frecuencia se utiliza bromo empleando como disolvente ácido acético.

Br_2, Ácido acético

Acetofenona → **α-Bromoacetofenona (72%)**

De forma extraordinaria, la halogenación de cetonas también ocurre en los sistemas biológicos, particularmente en algas marinas, donde se ha encontrado dibromoacetaldehído, bromoacetona, 1,1,1-tribromoacetona y otros compuestos relacionados.

Del alga hawaiana *Asparagopsis taxiformis*

Como muestra la **figura 22.3**, la halogenación es una reacción de sustitución α típica que procede por la formación catalizada por ácido de un enol como intermediario.

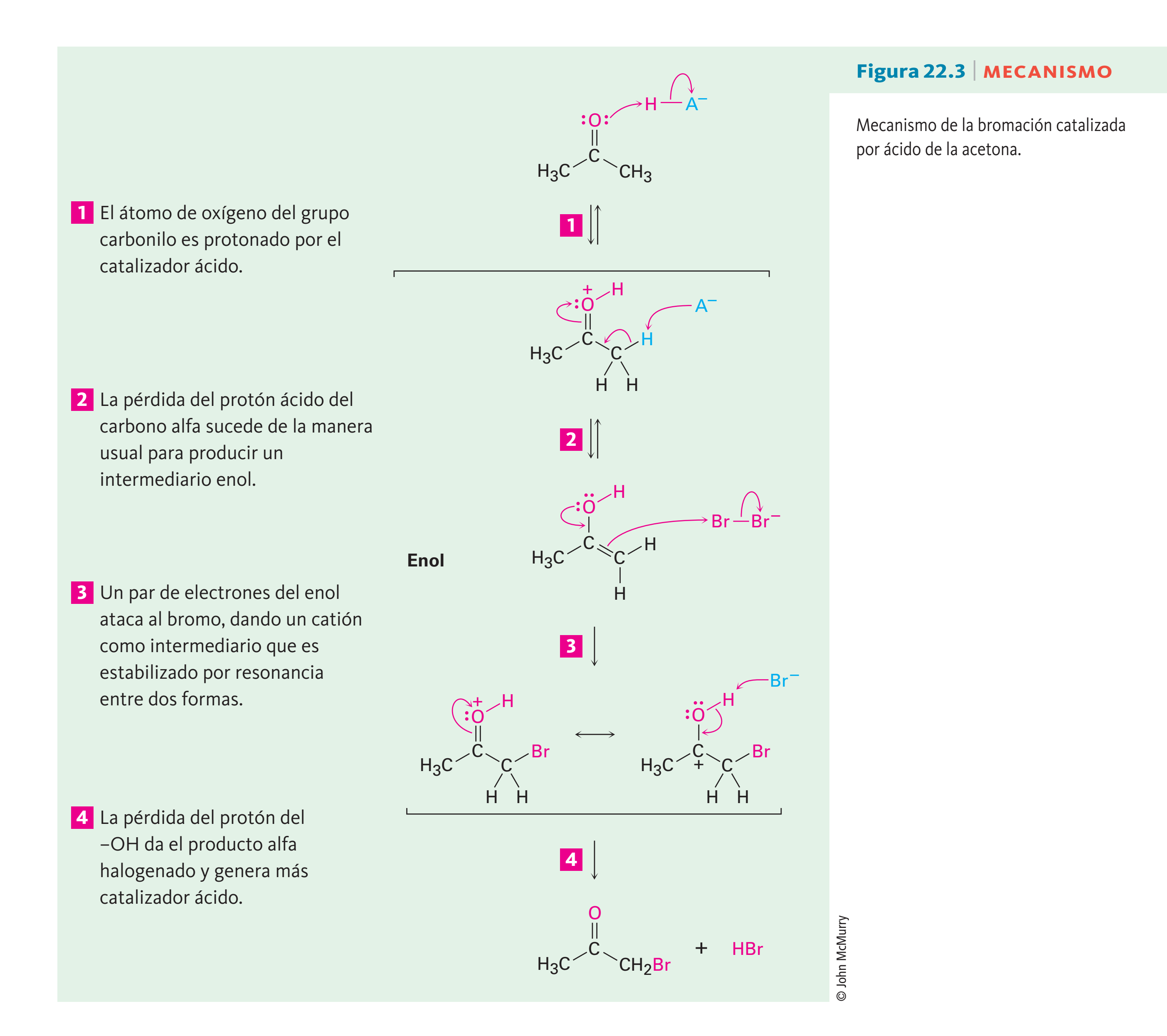


Figura 22.3 | **MECANISMO**

Mecanismo de la bromación catalizada por ácido de la acetona.

La evidencia para el mecanismo que se muestra en la figura 22.3 incluye la observación de que las halogenaciones catalizadas por ácido muestran cinéticas de segundo orden y siguen la ley de velocidad

$$\text{Velocidad de reacción} = k\,[\text{Cetona}]\,[\text{H}^+]$$

En otras palabras, la velocidad de la halogenación sólo depende de las concentraciones de la cetona y del ácido y es independiente de la concentración del halógeno. El halógeno no está involucrado en el paso limitante de la velocidad, por lo que la cloración, la bromación y la yodación de un sustrato dado ocurren con la misma velocidad.

Además, si una cetona o un aldehído se tratan con D_3O^+, los hidrógenos α ácidos se sustituyen por deuterio. Para una cetona dada, la velocidad de intercambio de deuterio es idéntica a la velocidad de halogenación, lo que implica que un intermediario común es el que interviene en ambos procesos.

D_3O^+ (Lento) → [Enol] → D_3O^+ (Rápido)

Enol

Las α-bromo cetonas son útiles en el laboratorio debido a que pueden deshidrobromarse cuando se tratan con una base para dar cetonas α,β-insaturadas. Por ejemplo, la halogenación de la 2-metilciclohexanona da 2-bromo-2-metilciclohexanona y la α-bromo cetona da 2-metil-2-ciclohexenona cuando se calienta en piridina. La reacción ocurre por medio de una eliminación E2 **(sección 11.8)** y es un buen método para introducir enlaces C=C en moléculas. Observe que la bromación de la 2-metilciclohexanona ocurre principalmente en la posición α más sustituida debido a que el enol más sustituido es favorecido sobre el menos sustituido **(sección 7.6)**.

Br_2, Ácido acético → ; Piridina, Calor →

2-Metilciclo-hexanona | **2-Bromo-2-metil-ciclohexanona** | **2-Metil-2-ciclo-hexenona (63%)**

Problema 22.4

Escriba el mecanismo completo de la deuteración de la acetona cuando se trata con D_3O^+.

$$CH_3COCH_3 \xrightarrow{D_3O^+} CH_3COCH_2D$$

Problema 22.5

Muestre cómo podría preparar la 1-penten-3-ona a partir de la 3-pentanona.

22.4 Bromación en alfa de ácidos carboxílicos

La bromación α de los compuestos carbonílicos con Br_2 en ácido acético se limita a los aldehídos y a las cetonas debido a que los ácidos, los ésteres y las amidas no se enolizan en un grado suficiente. Sin embargo, los ácidos carboxílicos pueden bromarse en α por una mezcla de Br_2 y PBr_3 en la reacción de *Hell-Volhard-Zelinskii (HVZ)*.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2COOH \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ Br_2,\ PBr_3} CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CHBrCOOH$$

Ácido heptanoico → **Ácido 2-bromoheptanoico (90%)**

La reacción de Hell-Volhard-Zelinskii es un poco más compleja de lo que parece y de hecho comprende la sustitución α de un enol bromuro de ácido en lugar de un enol de ácido carboxílico. El proceso comienza con la reacción del ácido carboxílico con PBr_3 para formar un bromuro de ácido más HBr **(sección 21.4)**. El HBr cataliza la enolización del bromuro de ácido y el enol resultante reacciona con Br_2 en una reacción de sustitución α para dar un bromuro de ácido bromado en α. La adición de agua hidroliza el bromuro de ácido en una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo y genera como producto el ácido α-bromocarboxílico.

Ácido carboxílico —PBr_3→ [**Bromuro de ácido** + HBr ⇌ **Enol bromuro de ácido** —Br_2→] —H_2O→ **Ácido α-bromo carboxílico** + HBr

Problema 22.6

Si se adiciona metanol en lugar de agua al final de una reacción de Hell-Volhard-Zelinskii, se produce un éster en lugar de un ácido. Muestre cómo puede realizar la siguiente transformación y proponga un mecanismo para el paso de la formación del éster.

$$CH_3CH_2CH(CH_3)CH_2COOH \xrightarrow{?} CH_3CH_2CH(CH_3)CHBrCOOCH_3$$

22.5 Acidez de los átomos de hidrógeno alfa: formación del ion enolato

Como se observó en la **sección 22.1**, un hidrógeno en la posición α de un compuesto carbonílico es débilmente ácido y puede ser eliminado por una base fuerte para producir un ion enolato. Por ejemplo, al comparar la acetona ($pK_a = 19.3$) con el etano ($pK_a \approx 60$), la presencia de un grupo carbonilo vecino aumenta la acidez de la cetona sobre la del alcano por un factor de 10^{40}.

Acetona ($pK_a = 19.3$)

Etano ($pK_a \approx 60$)

La sustracción de un protón de un compuesto carbonílico ocurre cuando el enlace α C—H está orientado casi paralelamente a los orbitales p del grupo carbonilo. El átomo de carbono α del ion enolato tiene hibridación sp^2 y tiene un orbital p que se traslapa con los orbitales p del grupo carbonilo vecino. Por lo tanto, la carga negativa es compartida por el átomo de oxígeno electronegativo y el ion enolato se estabiliza por resonancia **(figura 22.4)**.

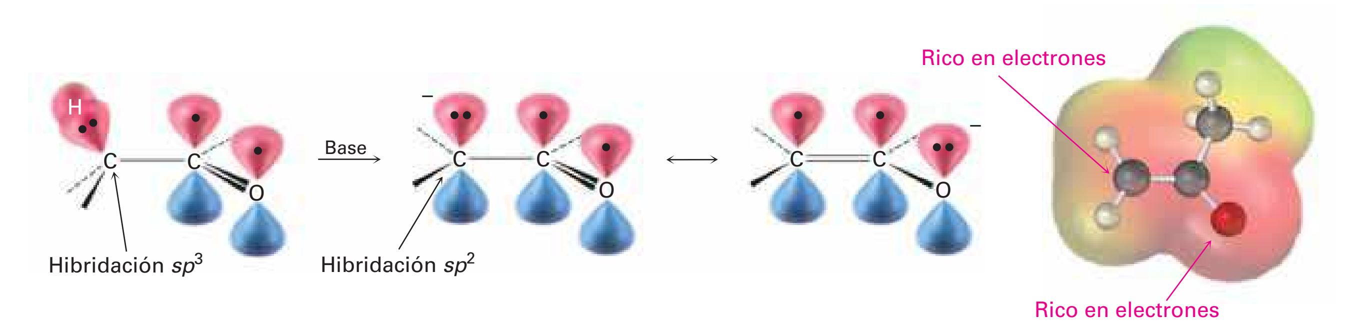


Figura 22.4 Mecanismo de formación del ion enolato por la abstracción de un protón α de un compuesto carbonílico. Como lo indica el mapa de potencial electrostático, el ion enolato se estabiliza por resonancia y la carga negativa (rojo) es compartida por el oxígeno y el átomo de carbono α.

Debido a que los compuestos carbonílicos son sólo débilmente ácidos, se necesita una base fuerte para la formación del ion enolato. Si un alcóxido como el etóxido de sodio se utiliza como base, la desprotonación ocurre únicamente en un grado de alrededor de 0.1% debido a que la acetona es un ácido más débil que el etanol ($pK_a = 16$). Sin embargo, si se utiliza una base más fuerte, el compuesto carbonílico puede convertirse completamente en su ion enolato.

En la práctica, la base fuerte diisopropilamiduro de litio [$LiN(i\text{-}C_3H_7)_2$]; abreviado como (LDA), se utiliza comúnmente para producir iones enolato. Como la sal de litio del ácido débil diisopropilamina, $pK_a = 36$, el LDA puede deprotonar de un modo fácil la mayoría de los compuestos carbonílicos. Se prepara fácilmente por la reacción de la base fuerte butillitio con diisopropilamina y es soluble en disolventes orgánicos debido a sus dos grupos alquilo.

$$H\text{—}N[CH(CH_3)_2]_2 \xrightarrow[\text{THF}]{C_4H_9Li} Li^+\ {}^-N[CH(CH_3)_2]_2 + C_4H_{10}$$

Diisopropilamina **$pK_a = 36$** — **Diisopropilamiduro de litio (LDA)**

$$\text{Ciclohexanona} \xrightarrow[\text{Disolvente tetrahidrofurano (THF)}]{\text{LDA}} \text{Ion enolato de ciclohexanona } (O^-\ Li^+) + H\text{—}N[CH(CH_3)_2]_2$$

Ciclohexanona — **Ion enolato de ciclohexanona** — **Diisopropilamina**

Muchos tipos de compuestos carbonílicos, incluidos los aldehídos, las cetonas, los ésteres, los tioésteres, los ácidos y las amidas, pueden convertirse en iones enolato por

la reacción con LDA. La tabla 22.1 enlista los valores aproximados de pK_a de diferentes compuestos carbonílicos y muestra cómo se comparan estos valores con otras sustancias ácidas que hemos visto. Debe observar que los nitrilos también son ácidos y pueden convertirse en aniones parecidos a los enolatos.

Tabla 22.1 Constantes de acidez de algunos compuestos orgánicos

Grupo funcional	Ejemplo	pK_a
Ácido carboxílico	$CH_3C(=O)OH$	5
1,3-Dicetona	$CH_3C(=O)CH_2C(=O)CH_3$	9
3-Cetoéster	$CH_3C(=O)CH_2C(=O)OCH_3$	11
1,3-Diéster	$CH_3OC(=O)CH_2C(=O)OCH_3$	13
Alcohol	CH_3OH	16
Cloruro de ácido	$CH_3C(=O)Cl$	16
Aldehído	$CH_3C(=O)H$	17
Cetona	$CH_3C(=O)CH_3$	19
Tioéster	$CH_3C(=O)SCH_3$	21
Éster	$CH_3C(=O)OCH_3$	25
Nitrilo	$CH_3C{\equiv}N$	25
N,N-Dialquilamida	$CH_3C(=O)N(CH_3)_2$	30
Dialquilamina	$HN(i\text{-}C_3H_7)_2$	36

Cuando un átomo de hidrógeno está en un carbono unido a dos grupos carbonilos, su acidez se incrementa aún más. Por lo tanto, la tabla 22.1 muestra que los compuestos como las 1,3-dicetonas (β-dicetonas), los 3-oxoésteres (β-ceto ésteres) y los 1,3-diésteres (ésteres malónicos) son aún más ácidos que el agua. Los iones enolato derivados de estos compuestos β-dicarbonílicos son estabilizados al compartir la carga negativa con los oxígenos carbonílicos vecinos. Por ejemplo, el ion enolato de la 2,4-pentanodiona

tiene tres formas resonantes. Pueden dibujarse formas resonantes similares para otros iones enolato doblemente estabilizados.

2,4-Pentanodiona ($pK_a = 9$)

Base

Ejemplo resuelto 22.1 Identificación de los hidrógenos ácidos en un compuesto

Identifique los hidrógenos más ácidos en cada uno de los siguientes compuestos y clasifíquelos en orden creciente de acidez:

(a) **(b)** $CH_3CHCOCH_3$ (con CH_3 en el carbono 2 y O en el carbonilo) **(c)**

Estrategia

Los hidrógenos en el carbono siguiente al grupo carbonilo son ácidos. En general, un compuesto β-dicarbonílico es el más ácido, una cetona o un aldehído siguen en acidez y un derivado de ácido carboxílico es el menos ácido. Recuerde que los alcoholes, los fenoles y los ácidos carboxílicos también son ácidos debido a los hidrógenos del —OH.

Solución

El orden de acidez es (a) > (c) > (b). Se muestran en rojo los hidrógenos ácidos.

(a) Más ácido — Menos ácido **(b)** **(c)**

Problema 22.7

Identifique los hidrógenos más ácidos en cada una de las siguientes moléculas:

(a) CH_3CH_2CHO **(b)** $(CH_3)_3CCOCH_3$ **(c)** CH_3CO_2H
(d) Benzamida **(e)** $CH_3CH_2CH_2CN$ **(f)** $CH_3CON(CH_3)_2$

Problema 22.8

Dibuje una estructura de resonancia del anión acetonitrilo, $^{-}:CH_2C\equiv N$, y explique la acidez de los nitrilos.

22.6 Reactividad de los iones enolato

Los iones enolato son más útiles que los enoles por dos razones. Primero, por lo general los enoles puros no se pueden aislar, en lugar de eso se generan únicamente como intermediarios de vida corta en una concentración baja. En cambio, las disoluciones estables de iones enolato puros se preparan fácilmente a partir de la mayor parte de los compuestos carbonílicos por la reacción con una base fuerte. Segundo, los iones enolato son más reactivos que los enoles y experimentan muchas reacciones que los enoles no pueden efectuar. Mientras que los enoles son neutros, los iones enolato tienen carga negativa, que los hace mucho mejores nucleófilos.

Debido a que los iones enolato son híbridos de resonancia de dos formas no equivalentes, pueden observarse como alcóxidos vinílicos (C=C−O⁻) o como α-ceto carbaniones (⁻C−C=O). De esta manera, los iones enolato pueden reaccionar con electrófilos tanto en el oxígeno como en el carbono. La reacción en el oxígeno produce un derivado del enol, mientras que la reacción en el carbono produce un compuesto carbonílico α-sustituido **(figura 22.5)**. Se conocen ambos tipos de reactividad, pero la reacción en el carbono es la más común.

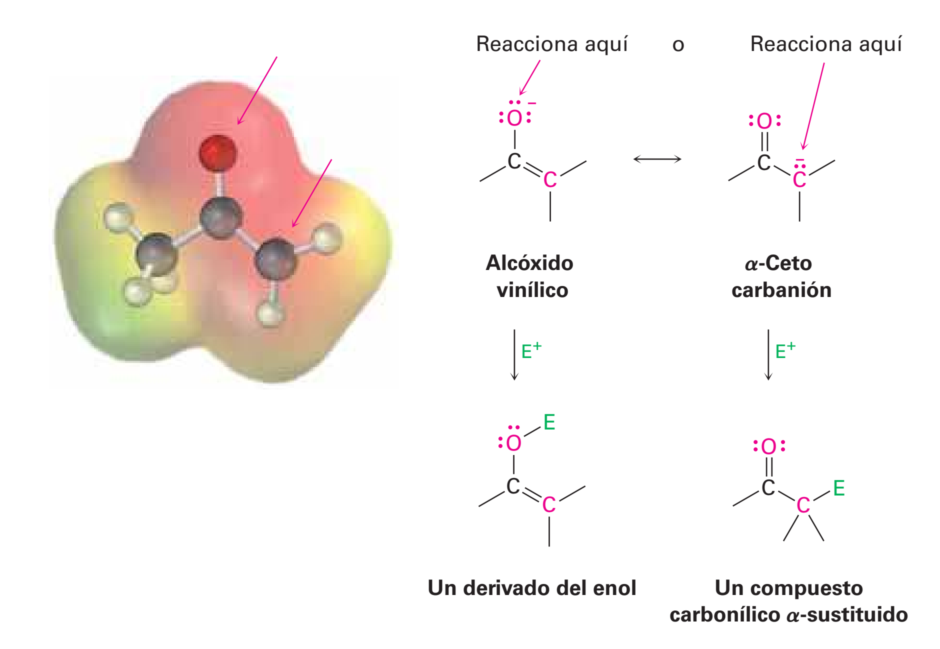


Figura 22.5 Mapa de potencial electrostático del ion enolato de la acetona, que muestra cómo la carga negativa está deslocalizada sobre el oxígeno y el carbono α. Como resultado, son posibles dos modos de reacción de un ion enolato con un electrófilo E^+. La reacción en el carbono para generar un producto carbonílico α-sustituido es más común.

Como un ejemplo de la reactividad del ion enolato, los aldehídos y las cetonas experimentan la halogenación α promovida por una base. Aun las bases relativamente débiles como el ion hidróxido son efectivas para la halogenación debido a que no es necesario convertir completamente la cetona en su ion enolato, tan pronto como se forma una pequeña cantidad del enolato, éste reacciona inmediatamente con el halógeno, se elimina de la reacción y se desplaza el equilibrio hacia la formación posterior del ion enolato.

$$\text{C(=O)–C–H} \underset{H_2O}{\overset{NaOH}{\rightleftharpoons}} [\text{:Ö:}^- \text{–C=C}] \xrightarrow{Br_2} \text{C(=O)–C–Br} + Br^-$$

La halogenación de aldehídos y de cetonas promovida por una base se utiliza poco en la práctica debido a que es difícil detener la reacción en el producto monosustituido. Una cetona α-halogenada es por lo general más ácida que la cetona no sustituida inicial debido al efecto inductivo atractor de electrones del átomo de halógeno. Por lo tanto,

los productos monohalogenados se convierten rápidamente en iones enolato y posteriormente en halogenados.

Si se utilizan base y halógeno en exceso, una metil cetona se halogena tres veces y se rompe por la base en la *reacción del haloformo*. Los productos son un ácido carboxílico más un haloformo (cloroformo, $CHCl_3$; bromoformo, $CHBr_3$; o yodoformo, CHI_3). Observe que el segundo paso de la reacción es una sustitución nucleofílica en el grupo acilo del $^-CX_3$ por ^-OH, esto es, un carbanión estabilizado por halógeno actúa como un grupo saliente.

Una metil cetona

donde X = Cl, Br, I

Problema 22.9

¿Por qué supone que se denominan como *catalizadas* por ácido las halogenaciones de cetonas en medio ácido, y como *promovidas* por base las halogenaciones en medio básico? En otras palabras, ¿por qué se requiere un equivalente completo de base para la halogenación?

22.7 Alquilación de los iones enolato

Quizá la reacción sencilla más importante de los iones enolato es su alquilación cuando se tratan con un halogenuro de alquilo o con un tosilato, a través de la cual se forma un nuevo enlace C–C y se unen dos piezas pequeñas en una molécula más grande. La alquilación ocurre cuando el ion enolato nucleofílico reacciona con el halogenuro de alquilo electrofílico en una reacción S_N2 y desplaza al grupo saliente por el lado opuesto en donde ocurre el ataque.

Base

S_N2 reacción

Carbanión

Las reacciones de alquilación están sujetas a las mismas restricciones que afectan a todas las reacciones S_N2 **(sección 11.3)**. Por lo tanto, el grupo saliente X en el agente alquilante R–X puede ser cloruro, bromuro, yoduro o tosilato. El grupo alquilo R debe ser primario o metilo, y de preferencia debe ser alílico o bencílico. Los halogenuros secundarios reaccionan de manera deficiente y los halogenuros terciarios no reaccionan en absoluto debido a que en lugar de esta reacción ocurre la eliminación E2 del HX. Los halogenuros vinílicos y de arilo tampoco son reactivos debido a que se evita la aproximación por impedimento estérico en el lado opuesto.

R–X { –X: Tosilato > –I > –Br > –Cl
R–: Alílico ≈ Bencílico > H_3C– > RCH_2– }

La síntesis del éster malónico

Una de las reacciones de alquilación del grupo carbonilo más antigua y mejor conocida es la **síntesis del éster malónico**, un método para preparar un ácido carboxílico a partir de un halogenuro de alquilo en el cual la cadena de carbono aumenta en dos sustituyentes alquilo.

$$\text{R—X} \xrightarrow[\text{éster malónico}]{\text{Síntesis del}} \text{RCH}_2\text{CO}_2\text{H}$$

El propanodioato de dietilo, comúnmente llamado malonato de dietilo o *éster malónico*, es relativamente ácido ($pK_a = 13$) debido a que sus hidrógenos α están unidos a dos grupos carbonilo. Por lo tanto, el éster malónico se convierte con facilidad en su ion enolato por la reacción con etóxido de sodio en etanol. A su vez, el ion enolato es un buen nucleófilo que reacciona rápidamente con un halogenuro de alquilo para dar un éster malónico α sustituido. Observe en los siguientes ejemplos que se utiliza la abreviatura "Et" para un grupo etilo, $-CH_2CH_3$.

$$\text{EtO}_2\text{C–CH}_2\text{–CO}_2\text{Et} \xrightarrow[\text{EtOH}]{\text{Na}^+\ {}^-\text{OEt}} \left[\text{EtO}_2\text{C–}\ddot{\text{C}}\text{H}^-\text{–CO}_2\text{Et}\ \ \text{Na}^+\right] \xrightarrow{\text{RX}} \text{EtO}_2\text{C–CHR–CO}_2\text{Et}$$

Propanodioato de dietilo (éster malónico) — **Sal de sodio del éster malónico** — **Un éster malónico alquilado**

El producto de la alquilación del éster malónico ha dejado un átomo de hidrógeno ácido en la posición α, por lo que el proceso de alquilación puede repetirse una segunda vez para producir un éster malónico dialquilado.

$$\text{EtO}_2\text{C–CHR–CO}_2\text{Et} \xrightarrow[\text{EtOH}]{\text{Na}^+\ {}^-\text{OEt}} \left[\text{EtO}_2\text{C–}\ddot{\text{C}}\text{R}^-\text{–CO}_2\text{Et}\ \ \text{Na}^+\right] \xrightarrow{\text{R'X}} \text{EtO}_2\text{C–CRR'–CO}_2\text{Et}$$

Un éster malónico alquilado — **Un éster malónico dialquilado**

Al calentarse con ácido clorhídrico acuoso, el éster malónico alquilado (o dialquilado) experimenta la hidrólisis de sus dos grupos éster seguida por la *descarboxilación* (pérdida de CO_2) para producir un ácido monocarboxílico sustituido.

$$\text{RCH(CO}_2\text{Et)}_2 \xrightarrow[\text{Calor}]{\text{H}_3\text{O}^+} \text{RCH}_2\text{CO}_2\text{H} + \text{CO}_2 + 2\ \text{EtOH}$$

Un éster malónico alquilado — **Un ácido carboxílico**

La descarboxilación no es una reacción general de los ácidos carboxílicos, más bien, es única para los compuestos que tienen un segundo grupo carbonilo a dos átomos del $-CO_2H$. Esto es, únicamente los ácidos malónicos sustituidos y los β-ceto ácidos experimentan la pérdida de CO_2 al calentarse. La reacción de descarboxilación ocurre

por un mecanismo cíclico y comprende la formación inicial de un enol, lo que explica la necesidad de tener un segundo grupo carbonilo en la posición apropiada.

$$\text{Un diácido} \xrightarrow{-CO_2} [\text{Un enol ácido}] \longrightarrow \text{Un ácido carboxílico}$$

Un diácido **Un enol ácido** **Un ácido carboxílico**

$$\text{Un } \beta\text{-ceto ácido} \xrightarrow{-CO_2} [\text{Un enol}] \longrightarrow \text{Una cetona}$$

Un *β*-ceto ácido **Un enol** **Una cetona**

Como se observó anteriormente, el efecto total de la síntesis del éster malónico es convertir un halogenuro de alquilo en un ácido carboxílico mientras la cadena de carbono aumenta en dos sustituyentes alquilo ($RX \rightarrow RCH_2CO_2H$).

$CH_3CH_2CH_2CH_2Br$ **1-Bromobutano** + $EtO_2C-CH_2-CO_2Et$ $\xrightarrow[EtOH]{Na^+\ ^-OEt}$ $(EtO_2C)_2C(H)CH_2CH_2CH_2CH_3$ $\xrightarrow[Calor]{H_3O^+}$ $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2COOH$ **Ácido hexanoico (75%)**

1. $Na^+\ ^-OEt$
2. CH_3I

$(EtO_2C)_2C(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$ $\xrightarrow[Calor]{H_3O^+}$ $CH_3CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)COOH$

Ácido 2-metilhexanoico (74%)

La síntesis del éster malónico también puede utilizarse para preparar ácidos *ciclo*alcanocarboxílicos. Por ejemplo, cuando el 1,4-dibromobutano se trata con malonato de dietilo en presencia de 2 equivalentes de la base etóxido de sodio, el segundo paso de alquilación ocurre de manera intramolecular para generar un producto cíclico. La hidrólisis y la descarboxilación dan el ácido ciclopentancarboxílico. De esta forma pueden prepararse anillos con tres, cuatro, cinco y seis miembros, pero el rendimiento disminuye para anillos de mayor tamaño.

$H_2C(CO_2Et)_2$ $\xrightarrow[EtOH]{Na^+\ ^-OEt}$ $BrCH_2CH_2CH_2CH_2Br$ + $^-:CH(CO_2Et)_2$ $\xrightarrow[EtOH]{Na^+\ ^-OEt}$ $[BrCH_2CH_2CH_2CH_2CH(CO_2Et)_2$ $\xrightarrow[EtOH]{Na^+\ ^-OEt}$ $BrCH_2CH_2CH_2CH_2\ddot{C}^-(CO_2Et)_2]$

1,4-Dibromobutano

$\longrightarrow$ $C_5H_8(CO_2Et)_2$ $\xrightarrow[Calor]{H_3O^+}$ C_5H_9COOH + CO_2 + 2 EtOH

Ácido ciclopentano-carboxílico

Empleo de la síntesis del éster malónico para preparar un ácido carboxílico

Ejemplo resuelto 22.2

¿Cómo prepararía ácido heptanoico por la síntesis del éster malónico?

Estrategia

La síntesis del éster malónico convierte un halogenuro de alquilo en un ácido carboxílico que tiene dos carbonos más. Así, una cadena de ácido con *siete* carbonos debe derivarse del halogenuro de alquilo con *cinco* carbonos, el 1-bromopentano.

Solución

$$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2Br + CH_2(CO_2Et)_2 \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+\text{, calor}]{\text{1. } Na^+ \ ^-OEt} CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH$$

Problema 22.10

¿Cómo puede utilizar una síntesis del éster malónico para preparar los siguientes compuestos? Muestre todos los pasos.

(a) $C_6H_5CH_2CH_2COOH$ (anillo de benceno unido a $CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH$)

(b) $CH_3CH_2CH_2\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}H\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH$

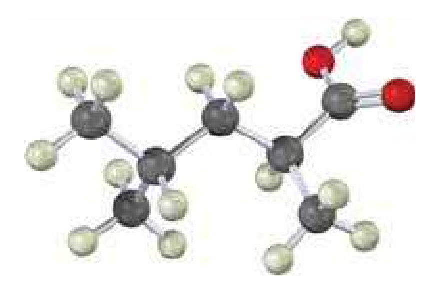
(c) $CH_3\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}HCH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH$

Problema 22.11

Los ácidos acéticos monoalquilados y dialquilados pueden prepararse por la síntesis del éster malónico, pero no pueden prepararse los ácidos acéticos trialquilados (R_3CCO_2H). Explique.

Problema 22.12

¿Cómo puede utilizar la síntesis del éster malónico para preparar el compuesto siguiente?



Síntesis del éster acetoacético

Así como la síntesis del éster malónico convierte un halogenuro de alquilo en un ácido carboxílico, la **síntesis del éster acetoacético** convierte un halogenuro de alquilo en una metil cetona que tiene tres carbonos más.

$$R{-}X \xrightarrow[\text{éster acetoacético}]{\text{Síntesis del}} R{-}CH_2{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}CH_3$$

El 3-oxobutanoato de etilo, comúnmente llamado acetoacetato de etilo o *éster acetoacético*, se parece mucho al éster malónico en que sus hidrógenos α están en un carbono unido a dos grupos carbonilo. Así, éste se convierte rápidamente en su ion enolato, el cual puede alquilarse por la reacción con un halogenuro de alquilo. Si se desea también puede realizarse una segunda alquilación, dado que el éster acetoacético tiene dos hidrógenos α que son ácidos.

$Na^+\ {}^-OEt$, EtOH → RX →

Acetoacetato de etilo (éster acetoacético)

Sal de sodio del éster acetoacético

Un éster acetoacético monoalquilado

$Na^+\ {}^-OEt$, EtOH → R′X →

Un éster acetoacético monoalquilado

Un éster acetoacético dialquilado

Al calentarse con HCl acuoso, el éster acetoacético alquilado (o dialquilado) se hidroliza a un β-ceto ácido, el cual experimenta la descarboxilación para generar una cetona como producto. La descarboxilación ocurre de la misma manera que en la síntesis del éster malónico e involucra una cetona enol como producto inicial.

H_3O^+, Calor → + CO_2 + EtOH

Un éster acetoacético alquilado

Una metil cetona

La secuencia de tres pasos: (1) la formación del ion enolato, (2) la alquilación y la (3) hidrólisis/descarboxilación es aplicable a todos los β-ceto ésteres con hidrógenos ácidos en la posición α, no sólo para el éster acetoacético. Por ejemplo, los β-ceto ésteres cíclicos como el 2-oxociclohexancarboxilato de etilo puede alquilarse y descarboxilarse para dar ciclohexanonas 2-sustituidas.

1. $Na^+\ {}^-OEt$ 2. $PhCH_2Br$ → H_3O^+, Calor → + CO_2 + EtOH

2-Oxociclohexancarboxilato de etilo (un β-ceto éster cíclico)

2-Benzilciclohexanona (77%)

Empleo de la síntesis del éster acetoacético para preparar una cetona

Ejemplo resuelto 22.3

¿Cómo prepararía la 2-pentanona a través de la síntesis del éster acetoacético?

Estrategia

La síntesis del éster acetoacético produce una metil cetona adicionando tres carbonos a un halogenuro de alquilo.

Este enlace se forma

$R{-}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$

Este grupo R del halogenuro de alquilo

Estos tres carbonos del éster acetoacético

Por lo tanto, la síntesis del éster acetoacético de la 2-pentanona debe involucrar la reacción con bromoetano

Solución

$$CH_3CH_2Br + EtO\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 \xrightarrow[2.\ H_3O^+,\ calor]{1.\ Na^+\ ^-OEt} CH_3CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$$

2-Pentanona

Problema 22.13

¿Qué halogenuros de alquilo utilizaría para preparar las siguientes cetonas por medio de una síntesis del éster acetoacético?

(a) $CH_3\underset{}{\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}}HCH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$

(b) $C_6H_5{-}CH_2CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$

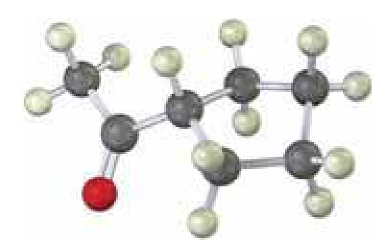
Problema 22.14

¿Cuáles de los siguientes compuestos *no pueden* prepararse por una síntesis del éster acetoacético? Explique.

(a) Fenilacetona **(b)** Acetofenona **(c)** 3,3-Dimetil-2-butanona

Problema 22.15

¿Cómo prepararía el siguiente compuesto utilizando una síntesis del éster acetoacético?



Alquilación directa de cetonas, ésteres y nitrilos

Las síntesis de éster malónico y del éster acetoacético son fáciles de realizar debido a que involucran compuestos dicarbonílicos relativamente ácidos. Como resultado, el etóxido de sodio en etanol como disolvente puede utilizarse para preparar los iones enolato necesarios. Sin embargo, de manera alternativa también es posible, en muchos

casos, alquilar directamente la posición α de los compuestos *mono*carbonílicos. Se necesita una base fuerte impedida estéricamente como el diisopropilamiduro de litio (LDA) para que suceda la conversión completa en ion enolato en lugar de una adición nucleofílica y debe utilizarse un disolvente no prótico.

Las cetonas, los ésteres y los nitrilos pueden alquilarse utilizando LDA o bases de dialquilamida similares, en THF. Sin embargo, los aldehídos rara vez dan rendimientos altos de productos puros debido a que sus iones enolato experimentan reacciones de condensación del grupo carbonilo en lugar de alquilación. (En el siguiente capítulo estudiaremos esta reacción de condensación.) Se muestran a continuación algunos ejemplos específicos de reacciones de alquilación.

Lactona

Butirolactona → (LDA, THF) → [enolato] → (CH_3I) → 2-Metilbutirolactona (88%)

Éster

2-Metilpropanoato de etilo → (LDA, THF) → [enolato] → (CH_3I) → 2,2-Dimetilpropanoato de etilo (87%)

Cetona

2-Methilciclohexanona → (LDA, THF) → [enolato + enolato] → (CH_3I) → 2,6-Dimetilciclohexanona (56%) ; 2,2-Dimetilciclohexanona (6%)

Nitrilo

Fenilacetonitrilo → (LDA, THF) → [carbanión] → (CH_3I) → 2-Fenilpropanonitrilo (71%)

Observe en el ejemplo de la cetona que la alquilación de la 2-metilciclohexanona conduce a una mezcla de productos debido a que se forman ambos iones enolato posibles. En general, el producto principal en tales casos ocurre por la alquilación en la posición más accesible y menos impedida. De esta manera, la alquilación de la 2-metilciclohexanona ocurre principalmente en el C6 (secundario) en lugar del C2 (terciario).

Empleo de una reacción de alquilación para preparar un éster sustituido

Ejemplo resuelto 22.4

¿Cómo podría utilizar una reacción de alquilación para preparar el 1-metilciclohexanocarboxilato de etilo?

CO_2Et CH_3

1-Metilciclohexanocarboxilato de etilo

Estrategia

Una reacción de alquilación se utiliza para introducir un grupo alquilo o metilo primario en la posición α de una cetona, un éster o un nitrilo por medio de la reacción S_N2 de un ion enolato con un halogenuro de alquilo. Por lo tanto, necesitamos observar la molécula objetivo e identificar cualquier grupo metilo o alquilo primario unido a un carbono α. En el ejemplo presente, el objetivo tiene un grupo metilo en la posición α, el cual puede introducirse por la alquilación de un ion enolato de éster con yodometano.

Solución

CO_2Et H → 1. LDA, THF 2. CH_3I → CO_2Et CH_3

Ciclohexan-carboxilato de etilo **1-Metilciclohexan-carboxilato de etilo**

Problema 22.16

¿Cómo podría preparar los siguientes compuestos utilizando una reacción de alquilación como el paso clave?

(a) $C_6H_5CH(CH_3)COCH_3$ (O, CHCCH$_3$, CH$_3$)

(b) $CH_3CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)C{\equiv}N$

(c) 2-($CH_2CH{=}CH_2$)ciclohexanona (O)

(d) H_3C, H_3C, O, CH_3, CH_3 (2,2,6,6-tetrametilciclohexanona)

(e) $C_6H_5C(=O)CH(CH_3)_2$

(f) $CH_3CH(CH_3)CH(CH_2CH_3)COCH_3$ (O)

Alquilaciones biológicas

Las alquilaciones son raras pero no desconocidas en bioquímica. Un ejemplo ocurre durante la biosíntesis del antibiótico indolmicina a partir del indolilpiruvato, cuando una base sustrae un hidrógeno ácido de una posición α y el ion enolato resultante

realiza una reacción de alquilación S_N2 en el grupo metilo de la *S*-adenosilmetionina (SAM; **sección 11.6**). Aunque es conveniente hablar de los "iones enolato" intermediarios en las rutas biológicas, no es probable que existan por un tiempo prolongado en un ambiente celular acuoso; más bien, la eliminación del protón y la alquilación probablemente ocurran esencialmente al mismo tiempo **(figura 22.6)**.

Indolilpiruvato

SAM

Indolmicina (un antibiótico)

Figura 22.6 La biosíntesis de la indolmicina a partir del indolilpiruvato ocurre a través de una ruta que incluye una reacción de alquilación de un ion enolato como intermediario con un periodo de vida corto.

Barbitúricos | UNA MIRADA MÁS PROFUNDA

Barbitúricos diferentes vienen en una multitud de colores, dando lugar a una colorida similitud de nombres callejeros cuando se abusa de las drogas.

El uso de hierbas medicinales para el tratamiento del dolor y la enfermedad se remonta a miles de años, pero el uso médico de los productos químicos preparados en el laboratorio tiene una historia mucho más corta. Los barbitúricos, una gran clase de fármacos con una amplia variedad de usos, constituyen uno de los primeros éxitos de la química medicinal. La síntesis y el uso médico de los barbitúricos se remonta a 1904, cuando Bayer, una empresa alemana de productos químicos, comercializó por primera vez un compuesto llamado barbital, comercialmente llamado Veronal, como un tratamiento para el insomnio. Desde entonces, más de 2500 diferentes barbitúricos análogos han sido sintetizados por las compañías farmacéuticas, más de 50 han sido utilizados con fines medicinales y una docena se encuentra todavía en uso como anestésicos, anticonvulsivos, sedantes y ansiolíticos.

Barbital (Veronal), el primer barbitúrico

(continúa)

(continuación)

La síntesis de los barbitúricos es relativamente simple y se basa en las reacciones con las que está familiarizado ahora: alquilaciones de enolato y sustituciones nucleofílicas de grupos acilo. A partir del malonato de dietilo, o éster malónico, la alquilación del ion enolato correspondiente con halogenuros de alquilo simples ofrece una gran cantidad de diferentes ésteres malónicos disustituidos. La reacción con urea, $(H_2N)_2C{=}O$, entonces da el producto barbitúrico por una doble reacción de sustitución nucleófila en el grupo acilo de los grupos éster con los grupos $-NH_2$ de la urea **(figura 22.7)**. Amobarbital (Amytal), pentobarbital (Nembutal) y secobarbital (Seconal) son ejemplos típicos.

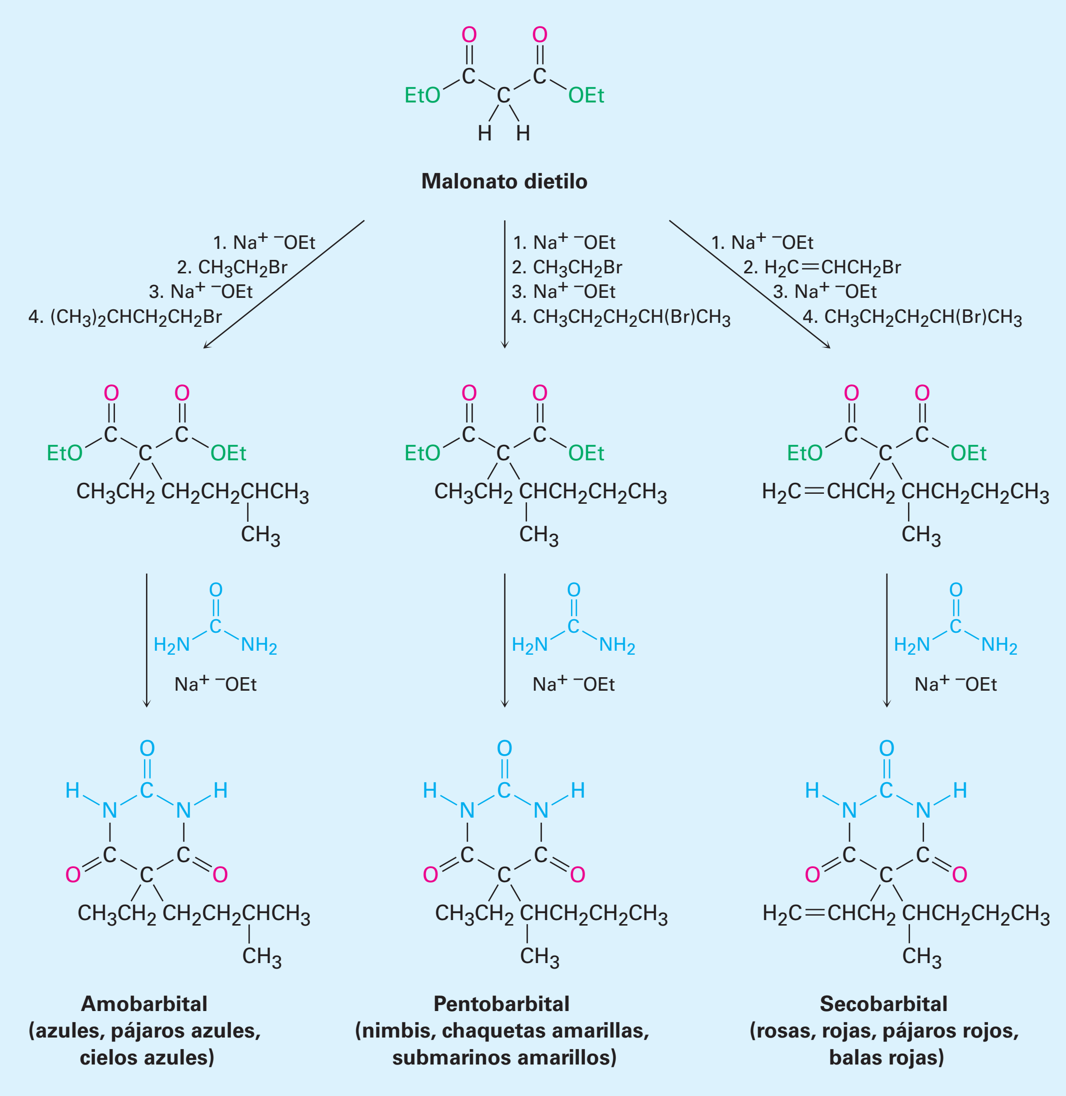


Figura 22.7 La síntesis de los barbitúricos se basa en la alquilación del éster malónico y las reacciones de sustitución nucleofílica en los grupos acilo. Más de 2500 diferentes barbitúricos han sido sintetizados en los últimos 100 años. Además de sus usos médicos legales, algunos barbitúricos también se utilizan ilegalmente como drogas callejeras bajo muchos nombres coloridos.

Además de sus usos médicos prescritos, muchos barbitúricos han encontrado un amplio uso ilegal como drogas callejeras. Cada barbitúrico viene como una tableta de tamaño, forma y color regulados, y sus nombres en las calles a menudo se asemejan a los colores. Aunque todavía se utilizan hoy en día, la mayoría de los barbitúricos han sido sustituidos por otros más seguros, alternativas más potentes con estructuras muy diferentes.

Términos clave

enol, 871
ion enolato, 872
reacción de sustitución α, 841
síntesis del éster acetoacético, 885
síntesis del éster malónico, 883
tautómero, 871

Resumen

La reacción de sustitución α de un compuesto carbonílico a través de un **enol** o un **ion enolato** como intermediario es una de los cuatro tipos de reacciones fundamentales en la química del grupo carbonilo.

Un ion enolato

Un compuesto carbonílico

Un compuesto carbonílico α sustituido

Un enol

Los compuestos carbonílicos están en equilibrió con sus enoles, un proceso llamado tautomería ceto-enólica. Sin embargo, los **tautómeros** enol por lo general se encuentran presentes sólo en una pequeña cantidad en equilibrio y no suele ser posible aislarlos en forma pura; no obstante, tienen un enlace doble altamente nucleofílico y reaccionan con electrófilos en una **reacción de sustitución α**. Por ejemplo, los aldehídos y las cetonas son rápidamente halogenados en su posición α por la reacción con Cl_2, Br_2 o I_2 en disolución de ácido. La alfa bromación de los ácidos carboxílicos puede lograrse de manera similar por la reacción de Hell-Volhard-Zelinskii (HVZ), en la cual se trata un ácido con Br_3 y PBr_3. Los productos α halogenados pueden experimentar la eliminación E2 inducida por base para producir compuestos carbonílicos α,β-insaturados.

Los átomos de hidrógeno en alfa de los compuestos carbonílicos son débilmente ácidos y pueden ser eliminados por bases fuertes, como el diisopropilamiduro de litio (LDA), para producir iones enolato nucleofílicos. La reacción más importante de los iones enolato es su alquilación S_N2 con halogenuros de alquilo. La **síntesis del éster malónico** convierte un halogenuro de alquilo en un ácido carboxílico con la adición de dos átomos de carbono ($RX \rightarrow RCH_2CO_2H$). De manera similar, la **síntesis del éster acetoacético** convierte un halogenuro de alquilo en una metil cetona con la adición de tres átomos de carbono ($RX \rightarrow RCH_2COCH_3$); además, muchos compuestos carbonílicos, entre los que se encuentran cetonas, ésteres y nitrilos, pueden alquilarse directamente cuando se tratan con LDA y un halogenuro de alquilo.

Resumen de reacciones

1. Halogenación de aldehídos/cetonas (sección 22.3)

$$RCOCH + X_2 \xrightarrow{CH_3CO_2H} RCOCX + HX$$

2. Bromación de ácidos de Hell-Volhard-Zelinskii (sección 22.4)

$$HO-C(=O)-C(-H)< \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ Br_2,\ PBr_3} HO-C(=O)-C(-Br)<$$

3. Deshidrobromación de α-bromo cetonas (sección 22.3)

$$R-C(=O)-C(Br)-C(H)< \xrightarrow[\text{Calor}]{\text{Piridina}} R-C(=O)-C=C<$$

4. Reacción del haloformo (sección 22.6)

$$R-C(=O)-CH_3 \xrightarrow[NaOH]{X_2} R-C(=O)-O^- + CHX_3$$

5. Alquilación de iones enolato (sección 22.7)

(a) Síntesis del éster malónico

$$EtO_2C-CH_2-CO_2Et \xrightarrow[2.\ RX]{1.\ Na^+\ {}^-OEt,\ \text{etanol}} EtO_2C-CH(R)-CO_2Et \xrightarrow[\text{Calor}]{H_3O^+} R-CH_2-CO_2H + CO_2 + 2\ EtOH$$

(b) Síntesis del éster acetoacético

$$EtO_2C-CH_2-C(=O)-CH_3 \xrightarrow[2.\ RX]{1.\ Na^+\ {}^-OEt,\ \text{etanol}} EtO_2C-CH(R)-C(=O)-CH_3 \xrightarrow[\text{Calor}]{H_3O^+} R-CH_2-C(=O)-CH_3 + CO_2 + EtOH$$

(c) Alquilación directa de cetonas

$$R-C(=O)-C(-H)< \xrightarrow[2.\ R'X]{1.\ \text{LDA en THF}} R-C(=O)-C(-R')<$$

(d) Alquilación directa de ésteres

$$RO-C(=O)-C(-H)< \xrightarrow[2.\ R'X]{1.\ \text{LDA en THF}} RO-C(=O)-C(-R')<$$

(e) Alquilación directa de nitrilos

$$H-C(<)-C\equiv N \xrightarrow[2.\ RX]{1.\ \text{LDA en THF}} R-C(<)-C\equiv N$$

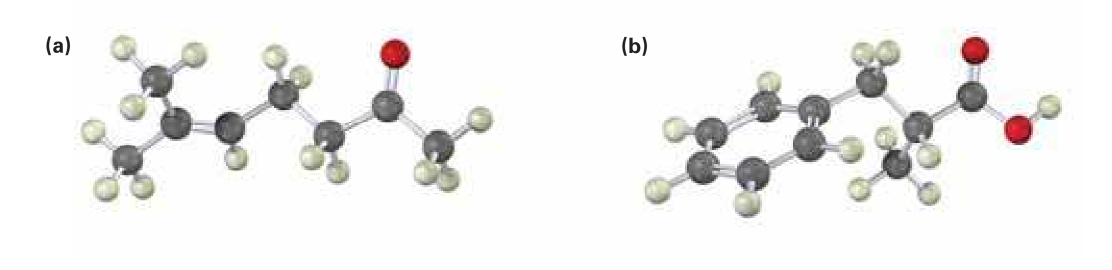
| Ejercicios

OWL Versiones interactivas de estos problemas están disponibles en OWL para Química orgánica.

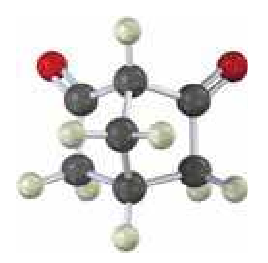
Visualización de la química

(Los problemas 22.1 a 22.16 aparecen dentro del capítulo.)

22.17 Muestre los pasos necesarios para la preparación de cada una de las sustancias siguientes, utilizando una síntesis del éster malónico o una síntesis del éster acetoacético:



22.18 A diferencia de la mayor parte de las β-dicetonas, la siguiente β-dicetona no tiene un contenido detectable de enol y es casi tan ácida como la acetona. Explique.

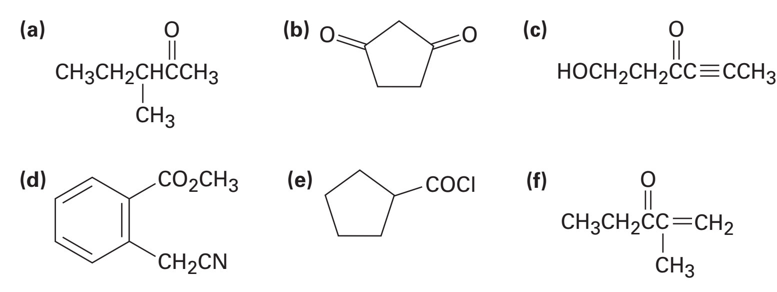


22.19 Para que un átomo de hidrógeno α dado sea ácido, el enlace C−H debe ser paralelo a los orbitales *p* del enlace doble C=O (esto es, perpendicular al plano del grupo carbonilo adyacente). Identifique el átomo de hidrógeno más ácido en la conformación mostrada para la estructura siguiente. ¿Es axial o ecuatorial?

Problemas adicionales

Acidez de compuestos carbonílicos

22.20 Identifique todos los hidrógenos ácidos ($pK_a < 25$) en las moléculas siguientes:



22.21 Clasifique los siguientes compuestos en orden creciente de acidez:

(a) $CH_3CH_2CO_2H$ **(b)** CH_3CH_2OH **(c)** $(CH_3CH_2)_2NH$

(d) CH_3COCH_3 **(e)** $CH_3COCH_2COCH_3$ (O=C, C=O) **(f)** CCl_3CO_2H

22.22 Escriba estructuras de resonancia para los siguientes aniones:

(a) $CH_3C(=O)\ddot{C}HC(=O)CH_3$ **(b)** $CH_3CH{=}CH\ddot{C}HC(=O)CH_3$ **(c)** $N{\equiv}C\ddot{C}HC(=O)OCH_3$

(d) $C_6H_5\ddot{C}HC(=O)CH_3$ **(e)** (O, O, C, O, OCH_3)

22.23 Cuando se trata con una base el siguiente compuesto carbonílico α,β-insaturado se produce un anión por la eliminación del H^+ del carbono γ. ¿Por qué son ácidos los hidrógenos en el átomo de carbono γ?

O, H, C, α, C, β, C, γ, C, H, H, H, H — LDA → O, H, C, C, C, C, H, H, H

22.24 Cuando se trata la 1-fenil-2-propenona con una base fuerte como LDA no se forma un anión, aun cuando contiene un hidrógeno en el átomo de carbono cercano al grupo carbonilo. Explique.

O, C, C, CH_2, H — **1-Fenil-2-propenona**

Reacciones de sustitución α

22.25 Prediga el (los) producto(s) de las siguientes reacciones:

(a) 1,1-ciclohexanodicarboxílico (CO_2H, CO_2H) $\xrightarrow{\text{Calor}}$?

(b) ciclopentano-1,3-diona (O=, =O) $\xrightarrow[\text{2. } CH_3I]{\text{1. } Na^+ \ ^-OEt}$?

(c) $CH_3CH_2CH_2COH$ (C=O) $\xrightarrow{Br_2,\ PBr_3}$? $\xrightarrow{H_2O}$?

(d) $C_6H_5C(=O)CH_3$ $\xrightarrow[I_2]{NaOH,\ H_2O}$?

22.26 ¿Cuáles, si es que los hay, de los compuestos siguientes pueden prepararse por una síntesis del éster malónico? Muestre el halogenuro de alquilo que utilizaría en cada caso.

(a) Pentanoato de etilo **(b)** 3-Metilbutanoato de etilo
(c) 2-Metilbutanoato de etilo **(d)** 2,2-Dimetilpropanoato de etilo

22.27 ¿Cuáles, si es que los hay, de los siguientes compuestos pueden prepararse por una síntesis del éster acetoacético? Explique.

(a) Br–C_6H_4–$CH_2C(=O)CH_3$ (O) **(b)** ciclohexil–$C(=O)CH_3$ (O) **(c)** CH_3–$C(CH_3)_2$–CH_2CCH_3 (C=O; CH_3, CH_3)

22.28 ¿Cómo prepararía las cetonas siguientes utilizando una síntesis del éster acetoacético?

(a) $CH_3CH_2CHCCH_3$ (C=O; CH_2CH_3) **(b)** $CH_3CH_2CH_2CHCCH_3$ (C=O; CH_3)

22.29 ¿Cómo prepararía los siguientes compuestos utilizando una síntesis del éster acetoacético o una síntesis del éster malónico?

(a) CH_3CCO_2Et (CH_3; CO_2Et) **(b)** cicloheptil–$C(=O)CH_3$ **(c)** ciclobutil–$C(=O)OH$ **(d)** $H_2C{=}CHCH_2CH_2CCH_3$ (C=O)

22.30 ¿Cuáles de las siguientes sustancias experimentarían la reacción del haloformo?

(a) CH_3COCH_3 **(b)** Acetofenona **(c)** CH_3CH_2CHO
(d) CH_3CO_2H **(e)** $CH_3C{\equiv}N$

22.31 ¿Cómo podría convertir el geraniol en geranilacetato de etilo o en geranilacetona?

CH_2OH

Geraniol

?

CO_2Et

Geranilacetato de etilo

?

O

Geranilacetona

22.32 El aprobarbital, un barbitúrico alguna vez utilizado en el tratamiento del insomnio, se sintetiza en tres etapas a partir de malonato de dietilo. Muestre cómo sintetizaría los intermediarios dialquilados necesarios y luego proponga un mecanismo para la reacción de ese intermediario con urea para dar aprobarbital.

EtO_2C CO_2Et

O

H_2N C NH_2

$Na^+ \ ^-OEt$

O

H N N H

O O

Aprobarbital

Problemas generales

22.33 Una manera de determinar el número de hidrógenos ácidos en una molécula es tratar al compuesto con NaOD en D_2O, aislar el producto y determinar su masa molecular por espectrometría de masas. Por ejemplo, si se trata la ciclohexanona con NaOD en D_2O, el producto tiene una MM = 102. Explique cómo funciona este método.

22.34 Cuando se trata la (*R*)-2-metilciclohexanona ópticamente activa con una base o con un ácido, ocurre racemización. Explique.

22.35 ¿Esperaría que la (*S*)-3-metilciclohexanona ópticamente activa se racemice cuando se trata con un ácido o con una base de la misma manera que la 2-metilciclohexanona (problema 22.34)? Explique.

22.36 Cuando un ácido carboxílico ópticamente activo como el ácido (*R*)-2-fenilpropanoico es bromado en condiciones de Hell-Volhard-Zelinskii, ¿el producto es ópticamente activo o racémico? Explique.

22.37 ¿Cuáles son los reactivos (**a-c**) que faltan en el siguiente esquema?

O, CO_2CH_3 —**a**→ O, CO_2CH_3, CH_3 —**b**→ O, CH_3 —**c**→ H_3C, O, CH_3

22.38 Las cetonas β,γ-insaturadas no conjugadas, como la 3-ciclohexenona, están en equilibrio catalizado por ácido con sus isómeros α,β-insaturados conjugados. Proponga un mecanismo para esta isomerización.

O, α, β, γ ⇌ (H_3O^+) O, α, β, γ

22.39 La interconversión de las cetonas insaturadas descrita en el problema 22.38 también es catalizada por una base. Explique.

22.40 Una consecuencia interesante de la isomerización catalizada por base de cetonas insaturadas descrita en el problema 22.39 es que las 2-ciclopentenonas 2-sustituidas pueden interconvertirse con las 2-ciclopentenonas 5-sustituidas. Proponga un mecanismo para esta isomerización.

O, CH_3 ⇌ (^-OH) O, CH_3

22.41 Aunque las 2-ciclopentenonas 2-sustituidas están en un equilibrio catalizado por base con sus isómeros 2-ciclopentenona 5-sustituida (problema 22.40), no se observa la isomerización análoga para las 2-ciclohexenonas 2-sustituidas. Explique.

O, CH_3 $\overset{^-OH}{\xcancel{\rightleftharpoons}}$ O, CH_3

22.42 Utilizando flechas curvas, proponga un mecanismo para la siguiente reacción, uno de los pasos involucrados en el metabolismo del aminoácido alanina.

22.43 Utilizando flechas curvas, proponga un mecanismo para la siguiente reacción, uno de los pasos involucrados en la biosíntesis del aminoácido tirosina.

22.44 Todos los intentos para aislar los compuestos nitrosos primarios y secundarios únicamente resultaron en la formación de oximas. Sin embargo, los compuestos nitrosos terciarios son estables. Explique.

Un nitroso compuesto 1° o 2° (inestable) **Una oxima** **Un nitroso compuesto 3° (estable)**

22.45 ¿Cómo sintetizaría los siguientes compuestos a partir de la ciclohexanona? Puede requerirse más de un paso.

22.46 Los dos isómeros *cis*- y *trans*-4-*ter*-butil-2-metilciclohexanona se interconvierten cuando se tratan con una base. ¿Cuál isómero piensa que es más estable y por qué?

22.47 Las rutas sintéticas siguientes son incorrectas. ¿Qué es incorrecto en cada una?

(a) $CH_3CH_2CH_2CH_2COEt$ (C=O) $\xrightarrow[\text{2. Piridina, calor}]{\text{1. } Br_2,\ CH_3CO_2H}$ $CH_3CH_2CH{=}CHCOEt$ (C=O)

(b) $CH_3CH(CO_2Et)CO_2Et$ $\xrightarrow{\text{1. } Na^+\ ^-OEt;\ \text{2. PhBr};\ \text{3. } H_3O^+,\ \text{calor}}$ $C_6H_5CH(CH_3)CO_2H$

(c) CH_3COCH_2COEt (dos C=O) $\xrightarrow{\text{1. } Na^+\ ^-OEt;\ \text{2. } H_2C{=}CHCH_2Br;\ \text{3. } H_3O^+,\ \text{calor}}$ $H_2C{=}CHCH_2CH_2COH$ (C=O)

22.48 Cuando se intentó llevar a cabo la reacción de Grignard de la ciclohexanona con el bromuro de *ter*-butilmagnesio sólo dio alrededor de 1% de rendimiento del producto de adición esperado junto con 99% de ciclohexanona sin reaccionar. Sin embargo, si se adiciona D_3O^+ a la mezcla de reacción después de un periodo adecuado, se encuentra que la ciclohexanona "sin reaccionar" tiene un átomo de deuterio incorporado. Explique.

Ciclohexanona $\xrightarrow[\text{2. } D_3O^+]{\text{1. } (CH_3)_3CMgBr}$ 1-(OD)-1-$C(CH_3)_3$-ciclohexano (**1%**) + 2-D-ciclohexanona (**99%**)

22.49 Uno de los últimos pasos en la biosíntesis de la glucosa es la isomerización de la 6-fosfato fructosa a 6-fosfato glucosa. Proponga un mecanismo, utilizando catalizadores ácidos o básicos según sea necesario.

6-Fosfato fructosa: CH_2OH–C=O–(HO–C–H)–(H–C–OH)–(H–C–OH)–$CH_2OPO_3^{2-}$ ⟶ **6-Fosfato glucosa**: O=C–H–(H–C–OH)–(HO–C–H)–(H–C–OH)–(H–C–OH)–$CH_2OPO_3^{2-}$

22.50 La *reacción de Favorskii* consiste en tratar una α-bromo cetona con una base para generar un producto de anillo contraído. Por ejemplo, la reacción de la 2-bromociclohexanona con NaOH acuoso produce ácido ciclopentanocarboxílico. Proponga un mecanismo.

O, Br, 1. NaOH, 2. H_3O^+, CO_2H

22.51 Cuando se trata de una cetona cíclica con diazometano se tiene un método para lograr una *reacción de expansión del anillo*. Por ejemplo, cuando se trata la ciclohexanona con diazometano se obtiene cicloheptanona. Proponga un mecanismo.

O, $:\overset{-}{C}H_2—\overset{+}{N}≡N$, Éter, O, + N_2

22.52 Las cetonas reaccionan lentamente con cloruro de bencenoselenenilo en presencia de HCl para producir α-fenilseleno cetonas. Proponga un mecanismo para la reacción de sustitución α catalizada por ácido.

O, C, C, H, C_6H_5SeCl, HCl, O, C, C, Se—C_6H_5

22.53 Desde el siglo XVI, los incas sudamericanos mascaban las hojas del arbusto de la coca, *Erythroxylon coca*, para combatir la fatiga. Los estudios químicos de la *Erythroxylon coca* efectuados por Friedrich Wöhler en 1826 resultaron en el descubrimiento de la *cocaína*, $C_{17}H_{21}NO_4$, como el componente activo. La hidrólisis básica de la cocaína produce metanol, ácido benzoico y otro compuesto llamado *ecgonina*, $C_9H_{15}NO_3$. La oxidación de la ecgonina con CrO_3 produce un ceto ácido que pierde CO_2 fácilmente al calentarse, dando tropinona.

H_3C, N, O

Tropinona

(a) ¿Cuál es una estructura probable del ceto ácido?
(b) ¿Cuál es una estructura probable de ecgonina, sin tomar en cuenta la estereoquímica?
(c) ¿Cuál es una estructura probable de la cocaína, no teniendo en cuenta la estereoquímica?

22.54 El paso final en un intento de síntesis del laureno, un hidrocarburo aislado a partir del alga marina *Laurencia glandulifera*, involucró la reacción de Wittig que se muestra a continuación. Sin embargo, el producto obtenido no fue laureno sino un isómero. Proponga un mecanismo que explique estos resultados inesperados.

O H CH3 H3C CH3 — $Ph_3\overset{+}{P}-\ddot{C}H_2$, THF → CH2 CH3 H H3C CH3 — [CH2 H CH3 H3C CH3]

Laureno
(No formado)

22.55 El paso clave en una síntesis en el laboratorio reportada del sativeno, un hidrocarburo aislado a partir del moho *Helminthosporium sativum*, incluye tratar con una base un ceto tosilato. ¿Qué tipo de reacción se realiza? ¿Cómo completaría la síntesis?

CH3 O H OTos — Base → CH3 O H H — ? → CH3 CH2 H H

Un ceto tosilato **Sativeno**

22.56 Los aminoácidos se pueden preparar haciendo reaccionar los halogenuros de alquilo con acetamidomalonato de dietilo, seguido por el calentamiento del producto de alquilación inicial con HCl acuoso. Muestre cómo prepararía alanina, $CH_3CH(NH_2)CO_2H$, uno de los veinte aminoácidos que se encuentran en las proteínas, y proponga un mecanismo para la conversión catalizada con ácido del producto inicial de la alquilación en aminoácido.

$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}NHCH(CO_2Et)\overset{O}{\overset{\|}{C}}OEt$ **Acetamidomalonato de dietilo**

22.57 Los aminoácidos también se pueden preparar siguiendo una secuencia de dos pasos que involucra la reacción de Hell-Volhard-Zelinskii de un ácido carboxílico seguida por el tratamiento con amoniaco. Muestre cómo prepararía la leucina, $(CH_3)_2CHCH_2CH(NH_2)CO_2H$, e identifique el mecanismo del segundo paso.

22.58 Al calentar la carvona con ácido sulfúrico acuoso se convierte en carvacrol. Proponga un mecanismo para la isomerización.

O $\xrightarrow[\text{Calor}]{H_2SO_4}$ OH

Carvona **Carvacrol**

22.59 El pentotal sódico es un derivado barbitúrico de acción corta utilizado como anestésico general y conocido en la cultura popular como un suero de la verdad. Se sintetiza igual que otros barbitúricos (vea *Una mirada más profunda* al final de este capítulo) usando tiourea, $(H_2N)_2C{=}S$, en lugar de urea. ¿Cómo sintetizaría el pentotal sódico?

S^- ^+Na, H, N, N, O, O

Pentotal sódico

23

Muchas de las moléculas de la vida que necesitan todos los organismos que crecen son biosintetizadas con reacciones de condensación carbonílica. © Picturebank / Alamy

Reacciones de condensación carbonílica

OWL Ingrese a OWL para Química orgánica en **www.cengage.com/owl** para ver tutoriales y simulaciones, desarrollar habilidades para resolver problemas y una completa asignación de tareas en línea por parte de su profesor.

Hasta ahora hemos estudiado tres de los cuatros tipos generales de reacciones del grupo carbonilo y visto dos tipos generales de comportamiento. En las reacciones de adición nucleofílica y de sustitución nucleofílica en el grupo acilo, un compuesto carbonílico se comporta como un electrófilo. Sin embargo, en las reacciones de sustitución α un compuesto carbonílico se comporta como un nucleófilo cuando se convierte en su enol o ion enolato. En la reacción de condensación carbonílica que estudiaremos en este capítulo, el compuesto carbonílico se comporta como un electrófilo y como un nucleófilo.

:O: ‖ C ← :Nu⁻

El grupo carbonilo electrofílico reacciona con nucleófilos

:Ö:⁻ C=C → E⁺

El ion enolato nucleofílico reacciona con electrófilos

¿Por qué este capítulo? Más adelante en este capítulo y de nuevo en el capítulo 29 veremos que las reacciones de condensación carbonílica se efectúan frecuentemente en muchas rutas metabólicas. De hecho, casi todas las clases de biomoléculas —carbohidratos, lípidos, proteínas, ácidos nucleicos y varias otras— se biosintetizan a través de rutas en las que intervienen las reacciones de condensación carbonílica. Al igual que con la reacción de sustitución α explicada en el capítulo anterior, la gran importancia de las condensaciones carbonílicas es que son uno de los pocos métodos generales para la formación de enlaces carbono-carbono, por lo que hacen posible la construcción de moléculas grandes a partir de precursores pequeños. En este capítulo veremos cómo y por qué ocurren estas reacciones.

23.1 Condensaciones carbonílicas: la reacción aldólica

Las **reacciones de condensación carbonílica** tienen lugar entre dos grupos carbonilo participantes e involucran una combinación de pasos de adición nucleofílica y de sustitución α. Uno de ellos se convierte en un ion enolato nucleófilo y se adiciona al grupo carbonilo electrofílico del otro; de este modo, el compuesto carbonílico

nucleofílico experimenta una reacción de sustitución α y el compuesto carbonílico electrofílico experimenta una adición nucleofílica. En la **figura 23.1** se muestra el mecanismo general del proceso.

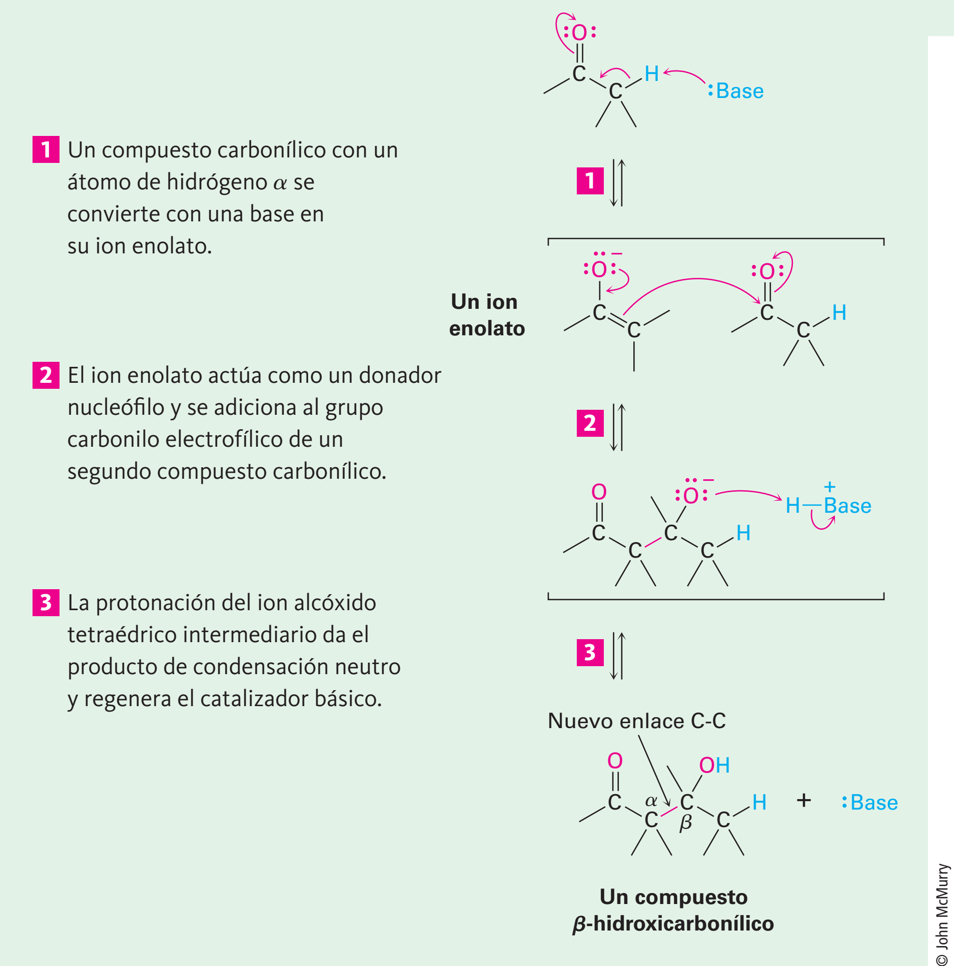


Figura 23.1 | **MECANISMO**

Mecanismo general de una reacción de condensación carbonílica. Un compuesto carbonílico se convierte en un donador nucleofílico y se adiciona al grupo carbonílico del segundo compuesto como un receptor electrofílico. Después de la protonación el producto es un compuesto β-hidroxicarbonílico.

Los aldehídos y las cetonas con un átomo de hidrógeno α experimentan la reacción de condensación carbonílica catalizada por base llamada **reacción aldólica**. Por ejemplo, el tratamiento del acetaldehído con una base como el etóxido de sodio o el hidróxido de sodio en un disolvente prótico conduce a la formación rápida y reversible del 3-hidroxibutanal, comúnmente conocido como *aldol* (*ald*ehído + alcoh*ol*), de ahí el nombre general de la reacción.

NaOH / Etanol — Nuevo enlace C–C — + OH^-

Acetaldehído **Ion enolato** **3-Hidroxibutanal (aldol, un compuesto β-hidroxicarbonílico)**

La posición exacta del equilibrio aldólico depende tanto de las condiciones de la reacción como de la estructura del sustrato. El equilibrio favorece generalmente al producto de condensación en el caso de aldehídos sin sustituyente α (RCH_2CHO), pero favorece al reactivo para los aldehídos disustituidos (R_2CHCHO) y la mayoría de las cetonas. Los factores estéricos son probablemente los responsables de estas tendencias, dado que al aumentar la sustitución cerca del sitio de reacción aumenta la congestión estérica en el producto aldólico.

Aldehídos

2 Fenilacetaldehído (10%) $\xrightleftharpoons[\text{Etanol}]{\text{NaOH}}$ (90%)

Cetonas

2 Ciclohexanona (78%) $\xrightleftharpoons[\text{Etanol}]{\text{NaOH}}$ (22%)

Ejemplo resuelto 23.1 Predicción del producto de una reacción aldólica

¿Cuál es la estructura del producto aldólico del propanal?

Estrategia

Una reacción aldólica combina dos moléculas del reactivo formando un enlace entre el carbono α de un participante y el carbono carbonílico del segundo participante; el producto es un β-hidroxialdehído o cetona, lo que significa que los dos átomos de oxígeno en el producto tienen una relación 1,3.

Solución

CH_3CH_2CHO + CH_3CH_2CHO $\xrightarrow{\text{NaOH}}$ $CH_3CH_2CH(OH)CH(CH_3)CHO$

Enlace formado aquí

Problema 23.1

Prediga el producto de la reacción aldólica de los siguientes compuestos:

(a) $CH_3CH_2CH_2CHO$ **(b)** $C_6H_5COCH_3$ **(c)** ciclopentanona

Problema 23.2

Utilizando flechas curvas para indicar el flujo electrónico en cada etapa, muestre cómo ocurre la reacción aldólica inversa catalizada por base de la 4-hidroxi-4-metil-2-pentanona para producir dos equivalentes de acetona.

23.2 Condensaciones carbonílicas contra las sustituciones alfa

Dos de las cuatros reacciones generales del grupo carbonilo —condensaciones carbonílicas y sustituciones α— tienen lugar en condiciones básicas donde intervienen iones enolato intermediarios. Debido a que las condiciones experimentales para las dos reacciones son similares, ¿cómo podemos predecir cuál ocurrirá en un caso dado? Cuando generamos un ion enolato con la intención de realizar una alquilación α, ¿cómo podemos estar seguros de que no ocurrirá la reacción de condensación carbonílica?

No hay una respuesta sencilla a esta pregunta, pero por lo regular las condiciones experimentales exactas tienen mucho que ver con el resultado. Las reacciones de sustitución alfa requieren un equivalente completo de una base fuerte y por lo general se realizan de tal manera que el compuesto carbonílico se convierte rápida y completamente en su ion enolato a temperatura baja. Un electrófilo se adiciona rápidamente para asegurar que el ion enolato reactivo sea extinguido pronto; por ejemplo, en una reacción de alquilación de una cetona debemos utilizar 1 equivalente de diisopropilamiduro de litio (LDA) en disolución de tetrahidrofurano a −78 °C. Ocurriría la generación rápida y completa del ion enolato de la cetona y no se dejaría cetona sin reaccionar de tal manera que no puede suceder la reacción de condensación. Adicionaríamos inmediatamente un halogenuro de alquilo para completar la reacción de alquilación.

Por otro lado, las reacciones de condensación carbonílica sólo requieren de una cantidad catalítica de una base relativamente débil en lugar de un equivalente completo, de tal manera que se genera una pequeña cantidad de ion enolato en la presencia del compuesto carbonílico sin reaccionar. Una vez que ha ocurrido la condensación, se regenera el catalizador básico; por ejemplo, para realizar una reacción aldólica sobre

el propanal podríamos disolver el aldehído en metanol, adicionar 0.05 equivalentes de metóxido de sodio y calentar la mezcla para formar el producto aldólico.

0.05 equiv Na^+ $^-OCH_3$

Metanol

CH_3CH_2

CH_3OH

CH_3O^-

23.3 Deshidratación de productos aldólicos: síntesis de enonas

Los β-hidroxialdehídos o cetonas formados en las reacciones aldólicas pueden deshidratarse fácilmente para generar productos α,β-insaturado, o enonas conjugadas. De hecho, esta pérdida de agua es la que da su nombre a la reacción de *condensación*, debido a que el agua se condensa hacia afuera de la reacción cuando se forma el producto enona.

H^+ or OH^-

Una β-hidroxicetona o aldehído **Una enona conjugada** + H_2O

La mayor parte de los alcoholes son resistentes a la deshidratación por una base **(sección 17.6)** debido a que el ion hidróxido es un grupo saliente pobre, pero los productos aldólicos se deshidratan fácilmente debido al grupo carbonilo. En condiciones básicas se elimina un hidrógeno α ácido, lo que produce un ion enolato que expulsa al grupo saliente $^-$OH en una reacción E1cB **(sección 11.10)**. En condiciones ácidas se forma un enol, se protona el grupo $-$OH y se expulsa el agua en una reacción E1 o E2.

Catalizada por base

OH^- → **Ion enolato** → + OH^-

Catalizada por ácido

H^+ → **Enol** → + H_3O^+

Las condiciones de reacción necesarias para la deshidratación aldólica con frecuencia sólo son un poco más vigorosas (por ejemplo, temperatura ligeramente más alta) que las condiciones necesarias para la formación del aldol. Como resultado, las enonas conjugadas se obtienen por lo general directamente a partir de reacciones aldólicas sin aislar los compuestos β-hidroxicarbonílicos intermediarios.

Las enonas conjugadas son más estables que las no conjugadas por la misma razón que los dienos conjugados son más estables que los dienos no conjugados **(sección 14.1)**. La interacción entre los electrones π del enlace C=C y los electrones π del grupo C=O conduce a una descripción del orbital molecular para una enona conjugada que muestra una interacción de los electrones π sobre los cuatro centros atómicos **(figura 23.2)**.

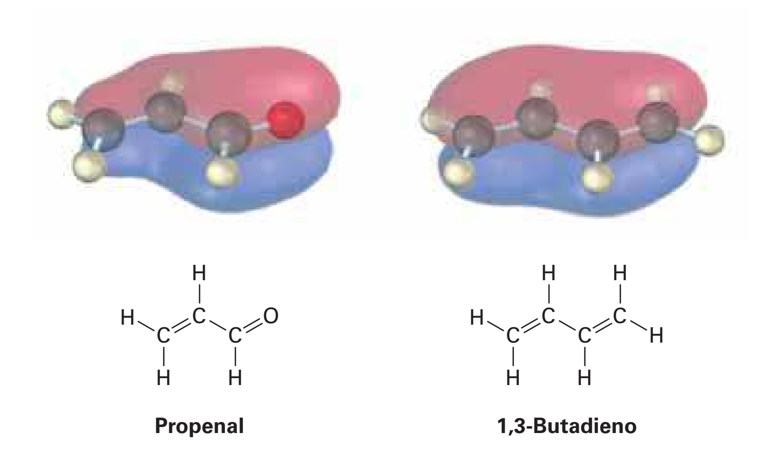


Figura 23.2 Los orbitales moleculares del enlace π de una enona conjugada (propenal) y de un dieno conjugado (1,3-butadieno) son similares en la forma y están distribuidos sobre el sistema π completo.

El valor real de la deshidratación aldólica es que la eliminación del agua de la mezcla de reacción puede utilizarse para desplazar el equilibrio aldólico hacia el producto. Aun cuando el paso aldólico inicial puede ser desfavorable, como por lo regular es para las cetonas, de todas maneras la etapa de deshidratación subsecuente permite muchas condensaciones aldólicas que se realizan con un rendimiento bueno. Por ejemplo, la ciclohexanona da ciclohexilidenciclohexanona con un rendimiento de 92% aun cuando el equilibrio inicial es desfavorable.

Ciclohexanona ⇌ (NaOH, Etanol) [intermediario con OH] ⇌ Ciclohexilidenciclohexanona (92%) + H_2O

Ejemplo resuelto 23.2

Predicción del producto de una reacción aldólica

¿Cuál es la estructura de la enona obtenida a partir de la condensación aldólica del acetaldehído?

Estrategia

En la reacción aldólica se elimina H_2O y se forma un enlace doble eliminando dos hidrógenos ácidos de la posición α de un participante y el oxígeno carbonílico del segundo participante; por tanto, el producto es un aldehído o cetona α,β-insaturado.

Solución

$$H_3C{-}\underset{\underset{H}{|}}{C}{=}O \;+\; H_2\overset{H}{\overset{|}{C}}{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}H \xrightarrow{\text{NaOH}} \left[H_3C{-}\overset{HO}{\overset{|}{\underset{\underset{H}{|}}{C}}}{-}\overset{H}{\overset{|}{\underset{\underset{H}{|}}{C}}}{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}H\right] \longrightarrow H_3C{-}\underset{\underset{H}{|}}{C}{=}\overset{H}{\overset{|}{C}}{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}H \;+\; H_2O$$

2-Butenal

Problema 23.3

¿Qué producto enona esperaría de la condensación aldólica de cada uno de los compuestos siguientes?

(a) (ciclopentanona) **(b)** (acetofenona: $C_6H_5{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}CH_3$) **(c)** $CH_3\underset{\underset{CH_3}{|}}{C}HCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$

Problema 23.4

La condensación aldólica de la 3-metilciclohexanona conduce a una mezcla de dos productos enona, sin contar los isómeros con enlace doble. Dibújelos.

23.4 Utilización de las reacciones aldólicas en síntesis

La reacción aldólica produce un β-hidroxialdehído/cetona o un aldehído/cetona α,β-insaturado, dependiendo de las condiciones experimentales. Al aprender cómo pensar hacia atrás, es posible predecir cuándo la reacción aldólica podría ser útil en la síntesis. Siempre que la molécula objetivo contenga un β-hidroxialdehído/cetona o un grupo funcional enona conjugada, podría provenir de una reacción aldólica.

$$\underbrace{{-}\overset{OH}{\overset{|}{C}}{-}\overset{|}{C}{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-} \quad \text{o} \quad {-}\overset{|}{C}{=}\overset{}{C}{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}}_{\textbf{Productos aldólicos}} \longleftarrow \underbrace{{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-} \;+\; H{-}\overset{|}{C}{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}}_{\textbf{Reactivos aldólicos}}$$

Podemos ampliar este tipo de razonamiento aún más imaginando que podrían realizarse transformaciones subsecuentes en los productos aldólicos; por ejemplo, una cetona saturada podría prepararse por la hidrogenación catalítica del producto enona. Un buen ejemplo puede encontrarse en la preparación industrial del 2-etil-1-hexanol,

un alcohol utilizado en la síntesis de plastificantes para polímeros. Aunque a primera vista el 2-etil-1-hexanol tiene poca semejanza con un producto aldólico, de hecho se prepara comercialmente a partir del butanal mediante una reacción aldólica. Trabajando hacia atrás, podemos razonar que el 2-etil-1-hexanol podría provenir de la reducción del 2-etilhexanal; el cual a su vez podría prepararse mediante la reducción catalítica del 2-etil-2-hexenal, el cual es el producto de la condensación aldólica del butanal. Las reacciones que siguen muestran la secuencia en orden inverso.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2OH \xleftarrow[\text{(Industrialmente, } H_2/Pt)]{[H]} CH_3CH_2CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)CHO$$

Objetivo: 2-etil-1-hexanol **2-Etilhexanal**

$\uparrow$ H_2/Pt

$$CH_3CH_2CH_2CHO \xrightarrow[\text{Etanol}]{KOH} CH_3CH_2CH_2CH{=}C(CH_2CH_3)CHO$$

Butanal **2-Etil-2-hexenal**

Problema 23.5

¿Cuáles de los siguientes compuestos son productos de condensación aldólica? ¿Cuál es el aldehído o cetona precursor de cada uno?

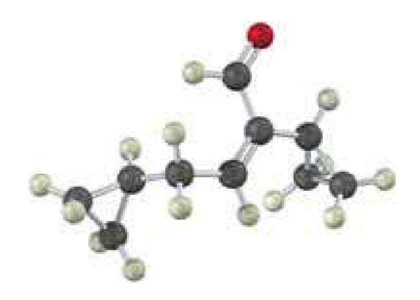
(a) 2-Hidroxi-2-metilpentanal **(b)** 5-Etil-4-metil-4-hepten-3-ona

Problema 23.6

El 1-butanol se prepara comercialmente por una ruta que comienza con una reacción aldólica. Muestre los pasos que probablemente estén involucrados.

Problema 23.7

Muestre cómo sintetizaría el compuesto siguiente utilizando una reacción aldólica:



23.5 Reacciones aldólicas mixtas

Hasta ahora, sólo hemos considerado las reacciones aldólicas simples, en las cuales los dos componentes carbonílicos han sido los mismos. ¿Qué pasaría si se realizara una reacción aldólica entre dos compuestos carbonilo diferentes?

En general, una reacción aldólica mixta entre dos compuestos aldehído o cetona similares conduce a una mezcla de cuatro productos posibles; por ejemplo, el tratamiento con una base de una mezcla de acetaldehído y propanal da una mezcla de productos compleja que contiene dos productos aldólicos "simétricos" y dos productos aldólicos "mixtos". Obviamente, tal reacción no es de valor práctico.

$$CH_3CHO + CH_3CH_2CHO \xrightarrow{\text{Base}}$$

Productos simples: $CH_3CH(OH)CH_2CHO$ + $CH_3CH_2CH(OH)CH(CH_3)CHO$

Productos mixtos: $CH_3CH(OH)CH(CH_3)CHO$ + $CH_3CH_2CH(OH)CH_2CHO$

Por otro lado, las reacciones aldólicas mixtas *pueden* conducir perfectamente a un solo producto si se cumple cualquiera de estas dos condiciones:

- Si uno de los compuestos carbonilo no contiene hidrógenos α, y por lo tanto, no puede formar un ion enolato para volverse nucleófilo, pero contiene un grupo carbonilo no impedido por lo que es un buen receptor de nucleófilos, es probable que sea exitosa una reacción aldólica mixta. Por ejemplo, éste es el caso cuando se utiliza benzaldehído o formaldehído como uno de los compuestos carbonilo.

  Ni el benzaldehído ni el formaldehído pueden formar un ion enolato para adicionarlo al otro compuesto, aunque ambos compuestos tienen un grupo carbonilo no impedido; por ejemplo, la cetona 2-metilciclohexanona da el producto aldólico mixto en la reacción con benzaldehído.

2-Metilciclohexanona (nucleófilo) + Benzaldehído (electrófilo) $\xrightarrow[\text{Etanol}]{Na^+\ ^-OEt}$ 2-bencilidén-6-metilciclohexanona (78%) + H_2O

- Si uno de los compuestos carbonilo es mucho más ácido que el otro y se transforma en su ion enolato en preferencia al otro, es probable que sea exitosa la reacción aldólica mixta; por ejemplo, el acetoacetato de etilo se convierte completamente en su ion enolato en preferencia a la formación del ion enolato de los compuestos monocarbonilo. Por tanto, las condensaciones aldólicas de monocetonas con acetoacetato de etilo ocurre de manera preferente para dar el producto mixto.

Ciclohexanona + $CH_3COCH_2COOCH_2CH_3$ $\xrightarrow[\text{Etanol}]{Na^+\ ^-OEt}$ 2-(ciclohexiliden)-acetoacetato de etilo ($C(=O)CH_3$, $CO_2CH_2CH_3$) + H_2O

Ciclohexanona (electrófilo) — Acetoacetato de etilo (nucleófilo) — 80%

La situación puede resumirse diciendo que una reacción aldólica mixta conduce a una mezcla de productos a menos que uno de los compuestos no tenga hidrógenos α pero sea un buen receptor electrofílico (como el benzaldehído) o sea un donador nucleofílico inusualmente ácido (como el acetoacetato de etilo).

Problema 23.8

¿Cuáles de los siguientes compuestos es posible que puedan prepararse por una reacción aldólica mixta? Muestre los reactivos que utilizaría en cada caso.

(a) $C_6H_5CH{=}CHCOCH_3$

(b) $C_6H_5C(CH_3){=}CHCOCH_3$

(c) 2-(propiliden)ciclohexanona: ciclohexanona con $=CHCH_2CH_3$

23.6 Reacciones aldólicas intramoleculares

Las reacciones aldólicas que hemos visto hasta ahora han sido intermoleculares, lo que significa que han ocurrido entre dos moléculas distintas; sin embargo, cuando ciertos compuestos *di*carbonílicos se tratan con una base puede ocurrir una reacción aldólica intramolecular, lo que conduce a la formación de un producto cíclico; por ejemplo, el tratamiento con una base de una 1,4-dicetona como la 2,5-hexanodiona

genera como producto una ciclopentenona y cuando se trata con una base una 1,5-dicetona como la 2,6-heptanodiona produce una ciclohexenona.

NaOH, Etanol → + H_2O

2,5-Hexanodiona (una 1,4-dicetona) — **3-Metil-2-ciclopentenona**

NaOH, Etanol → + H_2O

2,6-Heptanodiona (una 1,5-dicetona) — **3-Metil-2-ciclohexenona**

El mecanismo de las reacciones aldólicas intramoleculares es similar al de las reacciones intermoleculares. La única diferencia es que el anión carbonilo nucleofílico donador y el receptor carbonilo electrofílico están ahora en la misma molécula; sin embargo, una complicación es que las reacciones aldólicas intramoleculares podrían conducir a una mezcla de productos, dependiendo de cuál ion enolato se forme; por ejemplo, la 2,5-hexanodiona podría generar el producto con un anillo de cinco miembros 3-metil-2-ciclopentenona o el producto con un anillo de tres miembros (2-metilciclopropenil)etanona **(figura 23.3)**. En la práctica, sin embargo sólo se forma la ciclopentenona.

Figura 23.3 La reacción aldólica intramolecular de la 2,5-hexanodiona produce 3-metil-2-ciclopentenona en lugar del ciclopropeno alternativo.

Ruta a: NaOH, H_2O — Ruta b: NaOH, H_2O

2,5-Hexanodiona

3-Metil-2-ciclopentenona + H_2O

1-(2-Metilciclopropenil)etanona + H_2O
(No se forma)

La selectividad observada en la reacción aldólica intramolecular de la 2,5-hexanodiona se debe al hecho de que todos los pasos en el mecanismo son reversibles, por

lo que se alcanza un equilibrio; por lo tanto, el producto ciclopentenona relativamente libre de tensión es considerablemente más estable que el ciclopropeno alternativo altamente tensionado. Por razones similares, las reacciones aldólicas intramoleculares de 1,5-dicetonas sólo conducen a productos de ciclohexenona en vez de a acilciclobutenos.

Problema 23.9

El tratamiento de una 1,3-dicetona como la 2,4-pentanodiona con una base no da un producto de condensación aldólica. Explique.

Problema 23.10

¿Qué producto esperaría obtener del tratamiento con una base de la 1,6-ciclodecanodiona?

1,6-Ciclodecanodiona

23.7 Reacción de condensación de Claisen

Los ésteres, al igual que los aldehídos y las cetonas, son débilmente ácidos. Cuando un éster con un hidrógeno α se trata con 1 equivalente de una base como el etóxido de sodio, ocurre una reacción de condensación carbonílica reversible para producir un β-ceto éster; por ejemplo, el acetato de etilo produce acetoacetato de etilo en el tratamiento con una base. Esta reacción entre dos moléculas de éster se conoce como **reacción de condensación de Claisen**. (Por consistencia utilizaremos ésteres etílicos, abreviados como "Et", pero también funcionarán otros ésteres.)

2 Acetatos de etilo

Acetoacetato de etilo, un β-ceto éster (75%)

El mecanismo de la condensación de Claisen es similar al de la condensación aldólica y comprende la adición nucleofílica de un ion enolato del éster al grupo carbonilo de una segunda molécula de éster **(figura 23.4)**. La única diferencia entre la condensación aldólica de un aldehído o de una cetona y la condensación de Claisen de un éster involucra el destino del intermediario tetraédrico formado inicialmente. El intermediario tetraédrico en la reacción aldólica es protonado para dar un alcohol como producto —exactamente el comportamiento visto anteriormente para los aldehídos y las cetonas **(sección 19.4)**—; sin embargo, el intermediario tetraédrico en la reacción de Claisen expulsa un grupo saliente alcóxido para generar un producto de sustitución en el grupo acilo —exactamente el comportamiento visto anteriormente para los ésteres **(sección 21.6)**.

Figura 23.4 | **MECANISMO**

Mecanismo de la reacción de condensación de Claisen.

1 La base abstrae un átomo de hidrógeno ácido α de una molécula de éster, produciendo un ion enolato del éster.

2 El ion enolato se adiciona en una reacción de adición nucleofílica a una segunda molécula de éster, dando un alcóxido tetraédrico intermediario.

3 El intermediario tetraédrico expulsa el ion etóxido para producir un nuevo compuesto carbonílico, acetoacetato de etilo.

4 Pero el ion etóxido es una base lo suficientemente fuerte como para desprotonar al acetoacetato de etilo, desplazando el equilibrio y conduciendo la reacción general a su terminación.

5 La protonación del ion enolato por la adición de ácido acuoso en un paso posterior produce el producto final β-ceto éster.

Si el éster inicial tiene más de un hidrógeno ácido α, el producto β-ceto éster tiene un átomo de hidrógeno muy ácido doblemente activado que puede ser sustraído por una base. Esta desprotonación del producto requiere que se utilice en la reacción un equivalente completo de la base en lugar de una cantidad catalítica. Además, la desprotonación sirve para desplazar completamente el equilibrio hacia la formación del producto, por lo que regularmente se obtienen altos rendimientos en las condensaciones de Claisen.

Predicción del producto de una reacción de condensación de Claisen

Ejemplo resuelto 23.3

¿Qué producto obtendría de la condensación de Claisen del propanoato de etilo?

Estrategia

La condensación de Claisen de un éster resulta en la pérdida de una molécula de alcohol y la formación de un producto en el cual un grupo acilo de un reactivo se une al carbono α del segundo reactivo. El producto es un β-ceto éster.

Solución

$$CH_3CH_2C(=O){-}OEt + H{-}CH(CH_3)C(=O)OEt \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. } Na^+\ ^-OEt} CH_3CH_2C(=O){-}CH(CH_3)C(=O)OEt + EtOH$$

2 Propanoatos de etilo → **2-Metil-3-oxopentanoato de etilo**

Problema 23.11

Muestre los productos que esperaría obtener por la condensación de Claisen de los siguientes ésteres:

(a) $(CH_3)_2CHCH_2CO_2Et$ **(b)** Fenilacetato de etilo **(c)** Ciclohexilacetato de etilo

Problema 23.12

Como muestra la figura 23.5, la reacción de Claisen es reversible. Esto es, un β-ceto éster puede ser roto en dos fragmentos por una base. Utilizando flechas curvas para indicar el flujo electrónico, muestre el mecanismo por el cual ocurre esta ruptura.

$$C_6H_5C(=O){-}CH_2{-}C(=O)OEt \xrightarrow[\text{Etanol}]{\text{1 equiv. NaOH}} C_6H_5C(=O)O^- + H_3C{-}C(=O)OEt$$

23.8 Condensaciones mixtas de Claisen

La condensación mixta de Claisen de dos ésteres diferentes es similar a la condensación aldólica mixta de dos aldehídos o cetonas distintos **(sección 23.5)**. Las reacciones mixtas de Claisen sólo son exitosas cuando uno de los dos componentes éster no tiene hidrógenos α y por tanto no puede formar un ion enolato; por ejemplo, el benzoato de etilo y el formiato de etilo no pueden formar iones enolato y, por lo tanto, no

pueden servir como donadores nucleófilos. Sin embargo, pueden actuar como los componentes receptores electrofílicos en las reacciones con otros aniones de éster para dar productos mixtos de β-ceto ésteres.

1. NaH, THF
2. H_3O^+

Benzoato de etilo (electrófilo) + Acetato de etilo (nucleófilo) → Benzoilacetato de etilo + EtOH

También pueden realizarse reacciones mixtas similares a las de Claisen entre un éster y una cetona, resultando en la síntesis de una β-dicetona. La reacción funciona mejor cuando el componente éster no tiene hidrógenos α y, por lo tanto, no puede actuar como el donador nucleofílico; por ejemplo, el formiato de etilo da rendimientos altos en la condensación mixta de Claisen con cetonas.

1. Na^+ ^-OEt, etanol
2. H_3O^+

2,2-Dimetilciclohexanona (nucleófilo) + Formiato de etilo (electrófilo) → Un β-ceto aldehído (91%)

Ejemplo resuelto 23.4 Predicción del producto de una reacción de condensación mixta de Claisen

El oxalato de dietilo, $(CO_2Et)_2$, da con frecuencia rendimientos altos en las reacciones mixtas de Claisen. ¿Qué producto esperaría obtener a partir de una reacción mixta de Claisen del acetato de etilo con el oxalato de dietilo?

Estrategia

Una reacción mixta de Claisen es efectiva cuando uno de los dos compuestos tiene un átomo de hidrógeno ácido α. En el caso presente, el acetato de etilo puede convertirse en su ion enolato, pero el oxalato de dietilo no puede hacerlo; por tanto, el acetato de etilo actúa como el donador y el oxalato de dietilo como el receptor.

Solución

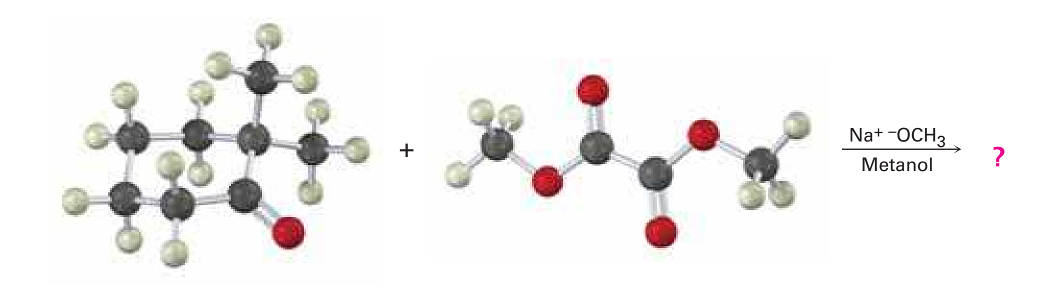
Ácido

Na^+ ^-OEt
Etanol

Oxalato de dietilo + Acetato de etilo → + EtOH

Problema 23.13

¿Qué producto esperaría de la reacción de Claisen mixta siguiente?



23.9 Condensaciones intramoleculares de Claisen: la ciclación de Dieckmann

Las condensaciones intramoleculares de Claisen pueden realizarse con diésteres, tal como las condensaciones aldólicas intramoleculares pueden realizarse con dicetonas **(sección 23.6)**. Llamada **ciclación de Dieckmann**, la reacción funciona mejor en 1,6-diésteres y en 1,7-diésteres. La ciclación intramolecular de Claisen de un 1,6-diéster da un β-ceto éster cíclico de cinco miembros y la ciclación de un 1,7-diéster da un β-ceto éster cíclico de seis miembros.

O, OEt, O, OEt — 1. $Na^+\ ^-OEt$, etanol; 2. H_3O^+ → O, O, C, OEt + EtOH

Hexanodioato de dietilo (un 1,6-diéster)

2-Oxociclopentancarboxilato de etilo (82%)

O, OEt, O, OEt — 1. $Na^+\ ^-OEt$, etanol; 2. H_3O^+ → O, O, C, OEt + EtOH

Heptanodioato de dietilo (un 1,7-diéster)

2-Oxociclohexancarboxilato de etilo

El mecanismo de la ciclación de Dieckmann, que se muestra en la **figura 23.5**, es el mismo que el de la condensación de Claisen. Uno de los dos grupos éster se convierte en un ion enolato, el cual realiza una sustitución nucleofílica en el grupo acilo del segundo grupo éster en el otro extremo de la molécula, por lo que resulta un producto de β-ceto éster cíclico.

Figura 23.5 | **MECANISMO**

Mecanismo de la ciclación de Dieckmann de un 1,7-diéster para generar un β-ceto éster cíclico como producto.

1 La base sustrae un hidrógeno ácido α del átomo de carbono siguiente a uno de los grupos éster, produciendo un ion enolato.

2 La adición nucleofílica intramolecular del ion enolato del éster al grupo carbonilo del segundo éster en el otro extremo de la cadena da un intermediario cíclico tetraédrico.

3 La pérdida del ion alcóxido del intermediario tetraédrico forma un β-ceto éster cíclico.

4 La desprotonación del β-ceto éster ácido da un ion enolato . . .

5 . . . el cual es protonado por la adición de ácido acuoso en el extremo de la reacción para generar el producto neutro β-ceto éster.

El β-ceto éster cíclico producido en una ciclación de Dieckmann puede alquilarse posteriormente y descarboxilarse por una serie de reacciones análogas a las utilizadas en la síntesis del éster acetoacético **(sección 22.7)**. Por ejemplo, la alquilación y la

descarboxilación subsecuente del 2-oxociclohexancarboxilato de etilo produce una 2-alquilciclohexanona. La secuencia general de (1) ciclación de Dieckmann, (2) alquilación del β-ceto éster y (3) descarboxilación es un método muy útil para la preparación de ciclohexanonas y ciclopentanonas 2-sustituidas.

Problema 23.14

¿Qué producto esperaría de la siguiente reacción?

Problema 23.15

La ciclación de Dieckmann del 3-metilheptanodioato de dietilo da una mezcla de dos productos β-ceto éster. ¿Cuáles son sus estructuras y por qué se forma una mezcla?

23.10 Adiciones carbonílicas conjugadas: reacción de Michael

En la **sección 19.13** vimos que ciertos nucleófilos, como las aminas, reaccionan con aldehídos y cetonas α,β-insaturados para dar el producto de adición conjugada en vez del producto de adición directa.

Exactamente el mismo tipo de adición conjugada puede ocurrir cuando un ion enolato nucleofílico reacciona con un compuesto carbonílico α,β-insaturado, un proceso conocido como la **reacción de Michael**.

Las mejores reacciones de Michael son aquellas que tienen lugar cuando un ion enolato particularmente estable como el derivado a partir de un β-ceto éster o de otro

compuesto 1,3-dicarbonílico se adiciona a una cetona α,β-insaturada no impedida. Por ejemplo, el acetoacetato de etilo reacciona con la 3-buten-2-ona en presencia de etóxido de sodio para generar el producto de adición conjugada.

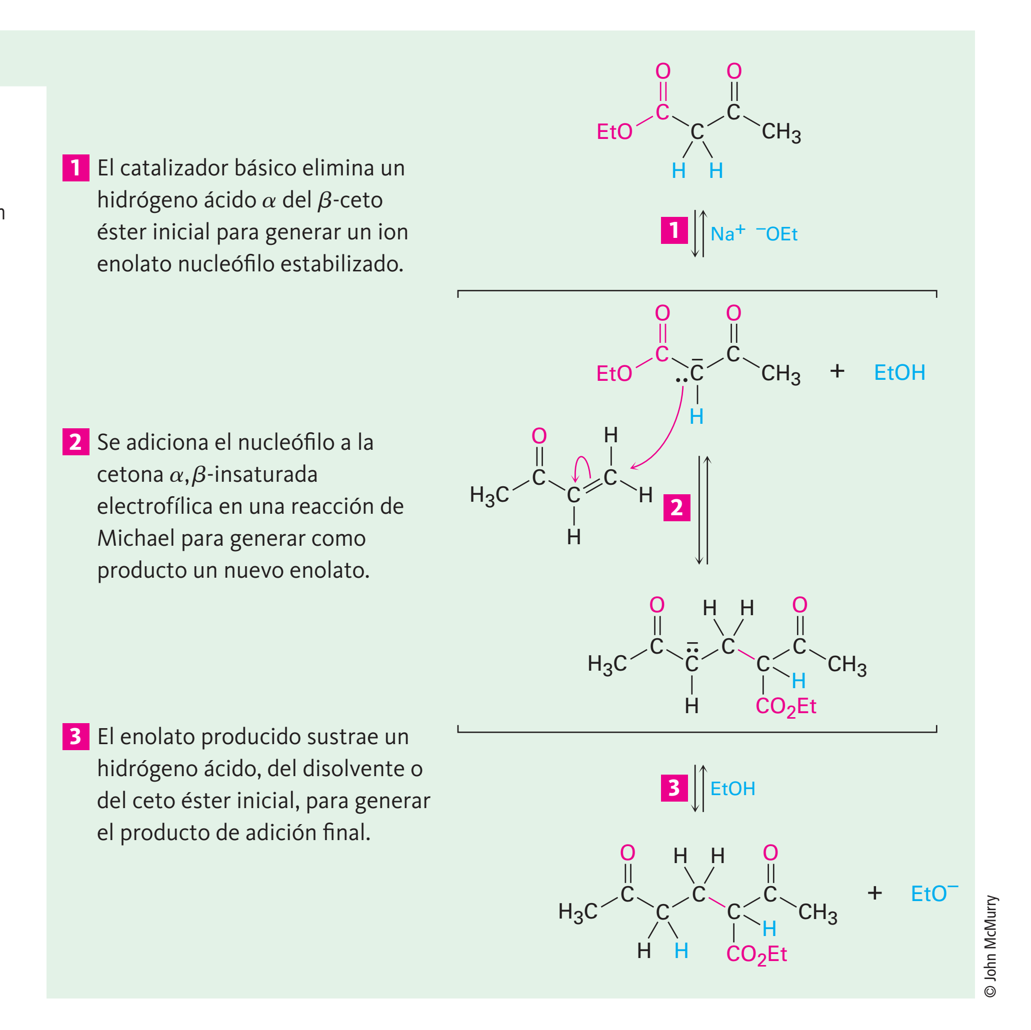
$$CH_3COCH_2CO_2Et + H_2C{=}CHCOCH_3 \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. } Na^+\ ^-OEt\text{, etanol}} CH_3COCH(CO_2Et)CH_2CH_2COCH_3$$

Acetoacetato de etilo   **3-Buten-2-ona**

Las reacciones de Michael tienen lugar por la adición de un ion enolato nucleofílico donador al carbono β de un receptor carbonílico α,β-insaturado, de acuerdo con el mecanismo que se muestra en la **figura 23.6**.

Figura 23.6 | **MECANISMO**

Mecanismo de la reacción de Michael entre un β-ceto éster y una cetona α,β-insaturada. La reacción es una adición conjugada de un ion enolato a un compuesto carbonílico insaturado.



La reacción de Michael ocurre con una variedad de compuestos carbonílicos α,β-insaturados, no sólo con cetonas conjugadas. Los aldehídos insaturados, los ésteres, los tioésteres, los nitrilos, las amidas y los compuestos nitro pueden actuar como el

componente receptor electrofílico en las reacciones de Michael (tabla 23.1). De manera similar, pueden utilizarse una variedad de donadores nucleofílicos diferentes, incluyendo las β-dicetonas, los β-ceto ésteres, los ésteres malónicos, los β-ceto nitrilos y los compuestos nitro.

Tabla 23.1 Algunos receptores y donadores de Michael

Receptores de Michael		Donadores de Michael	
$H_2C{=}CHCH$ (C=O)	Propenal	$RCCH_2CR'$ (C=O, C=O)	β-Dicetona
$H_2C{=}CHCCH_3$ (C=O)	3-Buten-2-ona	$RCCH_2COEt$ (C=O, C=O)	β-Ceto éster
$H_2C{=}CHCOEt$ (C=O)	Propenoato de etilo	$EtOCCH_2COEt$ (C=O, C=O)	Malonato de dietilo
$H_2C{=}CHCNH_2$ (C=O)	Propenamida	$RCCH_2C{\equiv}N$ (C=O)	β-Cetonitrilo
$H_2C{=}CHC{\equiv}N$	Propenonitrilo	RCH_2NO_2	Compuesto nitro
$H_2C{=}CH(NO_2)$	Nitroetileno		

Empleo de la reacción de Michael

Ejemplo resuelto 23.5

¿Cómo podría obtener el siguiente compuesto utilizando una reacción de Michael?

O, CO_2Et, CO_2Et

Estrategia

Una reacción de Michael involucra la adición conjugada de un ion enolato estable nucleofílico a un receptor carbonílico α,β-insaturado, lo que genera un producto 1,5-dicarbonílico. Por lo general, el ion enolato estable se deriva de una β-dicetona, de un β-ceto éster, de un éster malónico o de un compuesto similar. El enlace C—C formado en el paso de la adición conjugada se da entre el carbono α del donador nucleofílico y el carbono β del receptor insaturado.

Solución

O, H, CO_2Et, α + $H_2C{=}CHCOEt$ (β, α) $\xrightarrow[\text{Etanol}]{Na^+\ {}^-OEt}$ O, CO_2Et, CO_2Et

Este enlace se forma en la reacción de Michael.

Problema 23.16

¿Qué producto obtendría de una reacción de Michael catalizada por una base de la 2,4-pentenodiona con cada uno de los receptores α,β-insaturados siguientes?

(a) 2-Ciclohexenona **(b)** Propenonitrilo **(c)** 2-Butenoato de etilo

Problema 23.17

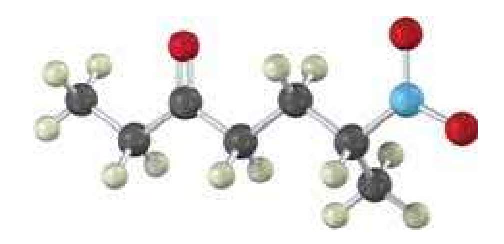
¿Qué producto obtendría de la reacción de Michael catalizada por una base de la 3-buten-2-ona con cada uno de los donadores nucleofílicos siguientes?

(a) $EtOCCH_2COEt$ (con dos grupos C=O)

(b) 2-oxociclopentanocarboxilato con CO_2Et

Problema 23.18

¿Cómo prepararía el compuesto siguiente utilizando una reacción de Michael?



23.11 Condensaciones carbonílicas con enaminas: la reacción de Stork

Además de los iones enolato, también pueden adicionarse otros tipos de nucleófilos de carbono a los receptores α,β-insaturados en reacciones parecidas a la de Michael. Entre los más importantes de estos nucleófilos, particularmente en bioquímica, están las *enaminas*, las cuales se preparan fácilmente por la reacción entre una cetona y una amina secundaria, como vimos en la **sección 19.8**; por ejemplo:

Ciclohexanona + Pirrolidina ⇌ 1-Pirrolidin-ciclohexeno (87%) + H_2O

Como se indica en las siguientes estructuras de resonancia, las enaminas son electrónicamente similares a los iones enolato. El traslape del orbital del par de electrones no enlazado del nitrógeno con los orbitales *p* del enlace doble conduce a un aumento en la densidad electrónica en el átomo de carbono α, haciéndolo nucleofílico. Un mapa

de potencial electrostático del *N,N*-dimetilaminoetileno muestra este desplazamiento de la densidad electrónica (rojo) hacia la posición α.

Un ion enolato

Una enamina

Carbono alfa nucleofílico

Las enaminas se comportan de manera muy similar a los iones enolato y participan en muchas reacciones del mismo tipo; por ejemplo, en la **reacción de Stork** se adiciona una enamina a un receptor carbonílico α,β-insaturado en un proceso parecido al de Michael. El producto inicial es hidrolizado por un ácido acuoso para producir un compuesto 1,5-dicarbonílico; por lo tanto, la reacción general es una secuencia de tres pasos: (1) formación de la enamina a partir de una cetona, (2) adición de Michael a un compuesto carbonílico α,β-insaturado y (3) hidrólisis de la enamina para formar de nuevo la cetona.

El efecto neto de la reacción de Stork es la adición de Michael de una cetona a un compuesto carbonílico α,β-insaturado; por ejemplo, la ciclohexanona reacciona con la amina cíclica pirrolidina para producir una enamina, la reacción posterior con una enona como la 3-buten-2-ona produce un aducto de Michael y la hidrólisis acuosa completa la secuencia para producir una 1,5-dicetona **(figura 23.7)**.

Ciclohexanona **Una enamina**

$H_2C{=}CHCCH_3$

H_2O

Una 1,5-dicetona (71%)

Figura 23.7 La reacción de Stork entre la ciclohexanona y la 3-buten-2-ona (1). La ciclohexanona primero se convierte en una enamina (2), la enamina se adiciona a la cetona α,β-insaturada en una reacción de Michael, y (3) el producto de adición conjugada se hidroliza para producir una 1,5-dicetona.

Existen dos ventajas de la reacción de Michael de enaminas frente a la de Michael del ion enolato que hacen a las enaminas tan útiles en las rutas biológicas. Primero, una enamina es neutra, se prepara y se maneja fácilmente, mientras que un ion enolato está cargado, a veces es difícil de preparar y debe manejarse con cuidado. Segundo, una enamina de una *mono*cetona puede utilizarse en la adición de Michael, mientras que sólo pueden utilizarse los iones enolato de compuestos β-dicarbonílicos.

Ejemplo resuelto 23.6 Empleo de la reacción de enaminas de Stork

¿Cómo podría utilizar la reacción de enaminas para preparar el siguiente compuesto?

Estrategia

El resultado general de una reacción de enaminas es la adición de Michael de una cetona como donador nucleofílico a un compuesto carbonílico α,β-insaturado como receptor electrofílico, lo que produce un producto 1,5-dicarbonílico. El enlace C—C formado en el paso de la adición de Michael se da entre el carbono α de la cetona nucleofílica y el carbono β del receptor insaturado.

Solución

1. $CH_3CH{=}CHCCH_3$ (con C=O; β, α)
2. H_3O^+

Este enlace se forma en la reacción de Michael

Problema 23.19

¿Qué productos resultarían después de la hidrólisis de la reacción de la enamina preparada a partir de ciclopentanona y pirrolidina con los receptores α,β-insaturados siguientes?

(a) $CH_2{=}CHCO_2Et$ **(b)** $H_2C{=}CHCHO$ **(c)** $CH_3CH{=}CHCOCH_3$

Problema 23.20

Muestre cómo podría utilizar la reacción de enaminas para preparar cada uno de los siguientes compuestos

(a) O, CH_2CH_2CN **(b)** O, $CH_2CH_2CO_2CH_3$

23.12 La reacción de anillación de Robinson

Las reacciones de condensación carbonílicas se encuentran entre los métodos más versátiles disponibles para la síntesis de moléculas complejas. Si colocamos algunas reacciones fundamentales en la secuencia apropiada, pueden realizarse algunas transformaciones muy útiles. Un ejemplo de esto es la **reacción de anillación de Robinson** para la síntesis de moléculas policíclicas. La palabra *anillación* proviene del latín *annulus*, que significa "anillo", así que una reacción de anillación produce un anillo nuevo en una molécula.

La reacción de anillación de Robinson es un proceso de dos pasos que combina una reacción de Michael con una reacción aldólica intramolecular. Se efectúa entre un donador nucleofílico, como un β-ceto éster, una enamina o una β-dicetona, y una cetona α,β-insaturada receptora, como la 3-buten-2-ona. El producto es una 2-ciclohexenona sustituida.

CO_2Et + Na$^+$ $^-$OEt, Reacción de Michael → [CO_2Et] → Na$^+$ $^-$OEt, Reacción aldólica → CO_2Et

3-Buten-2-ona | Acetoacetato de etilo | Producto de Michael | Producto de anillación

El primer paso de la anillación de Robinson es simplemente una reacción de Michael. Una enamina o un ion enolato de un β-ceto éster o de una β-dicetona efectúa una adición conjugada a una cetona α,β-insaturada, produciendo una 1,5-dicetona. Pero como vimos en la **sección 23.6**, las 1,5-dicetonas experimentan la condensación aldólica intramolecular para producir ciclohexenonas cuando son tratadas con una base; por tanto, el producto final contiene un anillo de seis miembros y se ha realizado una reacción de anillación. Un ejemplo ocurre durante la síntesis comercial de la hormona esteroidal estrona **(figura 23.8)**.

CH_3O — O | + H_3C, H, O, O | Base → [CH_3O, O, O, CH_3, O] →

Receptor de Michael (una cetona α,β-insaturada) | Donador de Michael (una β-dicetona) | Producto de Michael

Base → CH_3O, O, CH_3, O → HO, H, H, H, CH_3, O

Producto de anillación de Robinson | Estrona

Figura 23.8 Síntesis de la hormona esteroidea o esteroidal estrona con una reacción de anillación de Robinson. El nucleófilo donante es una β-dicetona.

En este ejemplo, la β-dicetona 2-metil-1,3-ciclopentanodiona se utiliza para generar el ion enolato requerido para la reacción de Michael y se utiliza como receptor una cetona α,β-insaturada aril sustituida. La reacción de Michael catalizada por una base entre los dos compuestos produce una tricetona como intermediaria, la cual se cicla mediante una condensación aldólica intramolecular para dar un producto de anillla-ción de Robinson. Se requieren varias transformaciones posteriores para completar la síntesis de la estrona.

Problema 23.21

¿Qué producto esperaría de la reacción de anillación de Robinson de la 2-metil-1,3-ciclopentanodiona con la 3-buten-2-ona?

CH_3 + $H_2C{=}CHCOCH_3$ ⟶ ?

2-Metil-1,3-ciclo-pentanodiona **3-Buten-2-ona**

Problema 23.22

¿Cómo prepararía el siguiente compuesto utilizando una reacción de anillación de Robinson entre una β-dicetona y una cetona α,β-insaturada? Dibuje las estructuras de ambos reactivos y del producto intermediario de la adición de Michael.

H_3C O O CH_3 CH_3 CH_3

23.13 Algunas reacciones biológicas de condensación carbonílica

Reacciones aldólicas biológicas

Las reacciones aldólicas se efectúan en muchas rutas biológicas, pero son particularmente importantes en el metabolismo de los carbohidratos, donde las enzimas llamadas *aldolasas* catalizan la adición de un ion enolato de una cetona a un aldehído. Las aldolasas se encuentran en todos los organismos y son de dos tipos. Las aldolasas del tipo I se encuentran principalmente en los animales y en las plantas superiores; las aldolasas del tipo II se encuentran principalmente en los hongos y bacterias. Ambos tipos catalizan el mismo tipo de reacción, pero las aldolasas del tipo I operan a través de una enamina, mientras que las aldolasas del tipo II requieren un ion metálico (generalmente Zn^{2+}) como ácido de Lewis y operan a través de un ion enolato.

Un ejemplo de una reacción catalizada por aldolasa se efectúa en la biosíntesis de la glucosa cuando el fosfato de la dihidroxiacetona reacciona con el gliceraldehído 3-fosfato para dar el 1,6-bisfosfato de fructosa. En los animales y plantas superiores, el fosfato de dihidroxiacetona se convierte primero en una enamina mediante la reacción con el grupo $-NH_2$ de un aminoácido lisina en la enzima. La enamina se adiciona al gliceraldehído 3-fosfato y se hidroliza el ion iminio que resulta de esta reacción. En las bacterias y hongos, la reacción aldólica se efectúa directamente, con el grupo carbonilo de la cetona del gliceraldehído 3-fosfato que forma un complejo con un ion Zn^{2+} para hacerlo un mejor receptor.

Aldolasa tipo I

Fosfato de dihidroxiacetona → ($Enz-NH_2$) Enamina + Gliceraldehído 3-fosfato → Ion iminio → (H_2O) Fructosa 1,6-bifosfato

Aldolasa tipo II

Fosfato de dihidroxiacetona (:Base) → Gliceraldehído 3-fosfato (Zn^{2+}, H—A) → Fructosa 1,6-bifosfato

Observe que las reacciones catalizadas por la aldolasa son reacciones aldólicas mezcladas, que tienen lugar entre dos componentes, a diferencia de la reacción aldólica simétrica entre componentes iguales que normalmente se lleva a cabo en el laboratorio. Reacciones aldólicas mixtas entre diferentes compuestos producen a menudo mezclas de productos en el laboratorio, pero tienen éxito en los sistemas vivos debido a la selectividad de los catalizadores enzimáticos.

Condensaciones de Claisen biológicas

Las condensaciones de Claisen, al igual que las reacciones aldólicas, también se efectúan en un gran número de rutas biológicas; por ejemplo, en la biosíntesis de los ácidos grasos un ion enolato generado por la descarboxilación **(sección 22.7)** del malonil ACP se adiciona al grupo carbonilo del otro grupo acilo unido a través de una unión tioéster a una enzima sintasa. El intermediario tetraédrico que resulta, entonces expulsa la sintasa, produciendo acetoacetilo ACP. (La abreviatura ACP es sinónimo de proteína transportadora del acilo que forma enlaces tioéster de grupos acilo.)

Acetil sintasa: $H_3C-C(=O)-S-Sintasa$

Malonil ACP $\xrightarrow{CO_2}$ Ion enolato $\longrightarrow$ (Sintasa–S, H_3C, O^-, A–H) $\xrightarrow{\text{Sintasa–SH}}$ Acetoacetil ACP

Malonil ACP **Ion enolato** **Acetoacetil ACP**

Las condensaciones mixtas de Claisen también se efectúan con frecuencia en los organismos vivos, particularmente en las rutas para la biosíntesis de los ácidos grasos que discutiremos en la **sección 29.4**; por ejemplo, la butiril sintasa reacciona con malonil ACP en una condensación mixta de Claisen para dar 3-cetohexanoil ACP.

$CH_3CH_2CH_2C(=O)S\text{–Sintasa} + {}^-OC(=O)CH_2C(=O)S\text{–ACP} \xrightarrow[\text{Sintasa–SH}]{CO_2} CH_3CH_2CH_2C(=O)CH_2C(=O)S\text{–ACP}$

Butiril sintasa **Malonil ACP** **3-Cetohexanoil ACP**

Un prólogo al metabolismo | UNA MIRADA MÁS PROFUNDA

La bioquímica *es* la química del carbonilo y casi todas las rutas metabólicas utilizadas por los organismos vivos incluyen una o más de las cuatro reacciones fundamentales del grupo carbonilo que hemos visto en los capítulos 19 a 23. La digestión y la degradación metabólica de todas las clases principales de moléculas alimenticias —grasas, carbohidratos y proteínas— ocurren mediante reacciones de adición nucleofílica, sustituciones nucleofílicas en el grupo acilo, sustituciones α y condensaciones carbonílicas. De manera similar, las hormonas y otras moléculas biológicas fundamentales se forman a partir de precursores más pequeños siguiendo estas mismas reacciones del grupo carbonilo.

(continúa)

(continuación)

Tome por ejemplo, la *glicólisis*, la ruta metabólica por la cual los organismos convierten la glucosa en piruvato como el primer paso para la extracción de la energía a partir de los carbohidratos.

Glicólisis

Glucosa → 2 Piruvato

La glicólisis es un proceso de diez pasos que comienza con la isomerización de la glucosa de su forma hemiacetálica cíclica a su forma de aldehído de cadena abierta —una reacción inversa de adición nucleofílica—. A continuación el aldehído experimenta tautomerización para producir un enol, el cual experimenta otra tautomerización para producir la fructosa (una cetona).

Glucosa (hemiacetal) ⇌ Glucosa (aldehído) ⇌ Glucosa (enol) ⇌ Fructosa

Por una reacción aldólica inversa se rompe la fructosa, una β-hidroxicetona, en dos moléculas con tres carbonos (una cetona y un aldehído). Todavía ocurren otras reacciones del grupo carbonilo hasta dar como resultado el piruvato.

Fructosa

Estos pocos ejemplos son sólo una introducción; en el capítulo 29 veremos con más detalle varias de las rutas metabólicas principales. Lo primordial es que usted aún no ha visto el final de la química del grupo carbonilo. Un dominio sólido de las reacciones del grupo carbonilo resulta esencial para comprender la bioquímica.

Erich Lessing/Art Resource, NY

Usted es lo que come; las moléculas de los alimentos son metabolizadas por rutas que comprenden las cuatro reacciones principales del grupo carbonilo.

Términos clave

Resumen

En este capítulo estudiamos la cuarta y última de las reacciones más comunes del grupo carbonilo, la condensación carbonílica. Una **reacción de condensación carbonílica** tiene lugar entre dos compuestos carbonilo y comprende los procesos de adición nucleofílica y de sustitución α. Un compuesto carbonilo (el donador) es convertido por una base en un ion enolato nucleofílico, el cual se adiciona al grupo carbonilo electrofílico del segundo compuesto (el receptor). La molécula donadora experimenta una sustitución α, mientras que la molécula receptora experimenta una adición nucleofílica.

Donador nucleofílico **Receptor electrofílico**

La **reacción aldólica** es una condensación carbonílica que ocurre entre dos moléculas de aldehído o cetona. Las reacciones aldólicas son reversibles, lo que conduce primero a un β-hidroxialdehído/cetona y después a productos α,β-insaturados posteriores a la deshidratación. Las condensaciones aldólicas mixtas entre dos aldehídos o cetonas diferentes por lo general dan una mezcla de cuatro productos posibles; sin embargo, una reacción mixta puede ser exitosa si uno de los dos compuestos es un donador inusualmente bueno (por ejemplo, acetoacetato de etilo) o si puede actuar únicamente como un receptor (por ejemplo, formaldehído y benzaldehído). Las condensaciones aldólicas intramoleculares de 1,4- y 1,5-dicetonas también son exitosas y proporcionan una buena manera para preparar anillos de cinco y seis miembros.

La **reacción de condensación de Claisen** es una condensación carbonílica que ocurre entre dos moléculas de éster y da como producto un β-ceto éster. Las condensaciones mixtas de Claisen entre dos ésteres distintos sólo son exitosas cuando uno de los dos compuestos no tiene hidrógenos ácidos α (por ejemplo, benzoato de etilo y formiato de etilo) y, por lo tanto, sólo pueden funcionar como compuestos receptores. Las condensaciones intramoleculares de Claisen, llamadas **reacciones de ciclación de Dieckmann**, proveen síntesis excelentes de β-ceto ésteres cíclicos con cinco o seis miembros a partir de 1,6- y 1,7-diésteres.

La adición conjugada de un nucleófilo de carbono a un receptor α,β-insaturado se conoce como **reacción de Michael**. Las mejores reacciones de Michael se efectúan entre donadores inusualmente ácidos (β-ceto ésteres o β-dicetonas) y receptores α,β-insaturados no impedidos. Las enaminas, preparadas por la reacción de una cetona con una amina disustituida, también son buenos donadores de Michael.

Las reacciones de condensación carbonílica se utilizan ampliamente en síntesis. Un ejemplo de su versatilidad es la **reacción de anillación de Robinson**, la cual conduce a la formación de una ciclohexenona sustituida. El tratamiento de una β-dicetona o de un β-ceto éster con una cetona α,β-insaturada conduce primero a una adición de Michael, la cual es seguida por la ciclación aldólica intramolecular. Las reacciones de condensación también son utilizadas ampliamente en la naturaleza para la biosíntesis de moléculas como grasas y esteroides.

Resumen de reacciones

1. Reacción aldólica (sección 23.1)

$$2\ RCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}H \xrightleftharpoons{\text{NaOH, etanol}} RCH_2\overset{OH}{\overset{|}{C}H}\underset{R}{\underset{|}{C}H}\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$$

2. Reacción aldólica mixta (sección 23.5)

$$RCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}R' + PhCHO \xrightleftharpoons{\text{NaOH, etanol}} Ph\overset{OH}{\overset{|}{C}H}\underset{R}{\underset{|}{C}H}\overset{O}{\overset{\|}{C}}R'$$

$$RCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}R' + CH_2O \xrightleftharpoons{\text{NaOH, etanol}} HOCH_2\underset{R}{\underset{|}{C}H}\overset{O}{\overset{\|}{C}}R'$$

3. Reacción aldólica intramolecular (sección 23.6)

Dicetona (O=C–CH₂R ... O=C–R′) $\xrightleftharpoons{\text{NaOH, etanol}}$ ciclohexenona sustituida con R y R′ $+ H_2O$

4. Deshidratación de productos aldólicos (sección 23.3)

$$\overset{OH}{\overset{|}{C}}-\underset{H}{\underset{|}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}} \xrightleftharpoons[\text{o } H_3O^+]{\text{NaOH}} C=C-\overset{O}{\overset{\|}{C}} + H_2O$$

5. Reacción de condensación de Claisen (sección 23.7)

$$2\ RCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OR' \xrightleftharpoons{\text{Na}^+\ {}^-\text{OEt, etanol}} RCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{R}{\underset{|}{C}H}\overset{O}{\overset{\|}{C}}OR' + HOR'$$

6. Reacción de condensación mixta de Claisen (sección 23.8)

$$RCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OEt + H\overset{O}{\overset{\|}{C}}OEt \xrightleftharpoons{\text{Na}^+\ {}^-\text{OEt, etanol}} H\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{R}{\underset{|}{C}H}\overset{O}{\overset{\|}{C}}OEt + HOEt$$

(continúa)

7. Condensación intramolecular de Claisen (ciclación de Dieckmann; sección 23.9)

$EtO\overset{O}{\overset{\|}{C}}(CH_2)_4\overset{O}{\overset{\|}{C}}OEt \xrightleftharpoons{Na^+\ ^-OEt,\ etanol}$ (2-oxociclopentano)$\overset{O}{\overset{\|}{C}}OEt$ + HOEt

$EtO\overset{O}{\overset{\|}{C}}(CH_2)_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}OEt \xrightleftharpoons{Na^+\ ^-OEt,\ etanol}$ (2-oxociclohexano)$\overset{O}{\overset{\|}{C}}OEt$ + HOEt

8. Reacción de Michael (sección 23.10)

Na+ −OEt
Etanol

9. Condensaciones carbonílicas con enaminas (reacción de Stork; sección 23.11)

NR2
R
R′
1. Mezcla en THF disolvente
2. H_3O^+

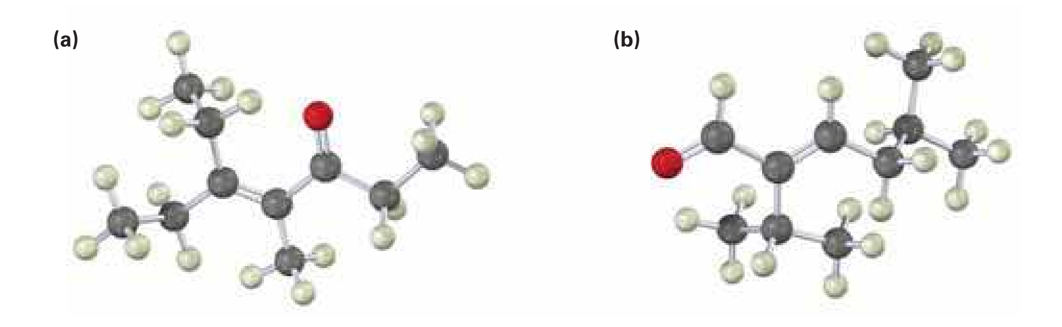
| Ejercicios

OWL Versiones interactivas de estos problemas están disponibles en OWL para Química orgánica.

Visualización de la química

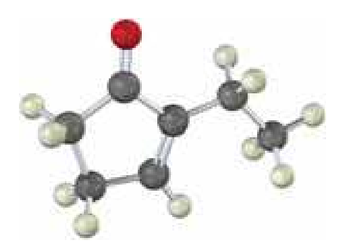
(Los problemas 23.1 a 23.22 aparecen dentro del capítulo.)

23.23 ¿A partir de qué cetonas o aldehídos podrían haber sido preparadas las siguientes enonas por reacción aldólica?

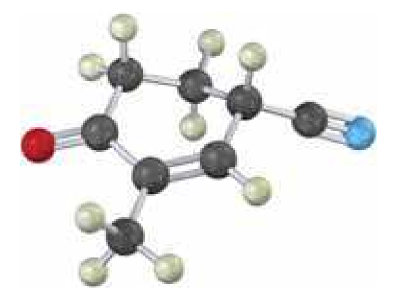


23.24 La siguiente estructura representa un intermediario formado por la adición de un ion enolato de éster a una segunda molécula de éster. Identifique el reactivo, el grupo saliente y el producto.

23.25 La siguiente molécula fue formada por una reacción aldólica intramolecular. ¿Qué precursor dicarbonílico fue utilizado para su preparación?



23.26 La siguiente molécula fue formada por la reacción de anillación de Robinson. ¿Qué reactivos fueron utilizados?



Problemas adicionales

Reacciones aldólicas

23.27 ¿Cuáles de los siguientes compuestos esperaría que experimenten autocondensación aldólica? Muestre el producto de cada reacción exitosa.

(a) Trimetilacetaldehído
(b) Ciclobutanona
(c) Benzofenona (difenil cetona)
(d) 3-Pentanona
(e) Decanal
(f) 3-Fenil-2-propenal

23.28 ¿Cómo podría sintetizar cada uno de los siguientes compuestos utilizando una reacción aldólica? Muestre la estructura del (los) aldehído(s) o cetona(s) inicial(es) que utilizaría en cada caso.

(a) O

(b) O

(c) CHO

(d) O C_6H_5 C_6H_5 C_6H_5 C_6H_5

23.29 ¿Qué producto esperaría obtener de la ciclación aldólica del hexanodial, $OHCCH_2CH_2CH_2CH_2CHO$?

23.30 La ciclación aldólica intramolecular de la 2,5-heptanodiona con NaOH acuoso genera una mezcla de dos productos enona en la relación aproximada 9:1. Escriba sus estructuras y muestre cómo se forma cada uno.

23.31 El producto principal formado por la ciclación aldólica intramolecular de la 2,5-heptanodiona (problema 23.30) tiene dos señales singulete en el espectro de ^{1}H-RMN en 1.65 δ y 1.90 δ, y no tiene absorciones en el intervalo de 3 a 10 δ. ¿Cuál es su estructura?

23.32 El tratamiento del producto menor formado en la ciclación aldólica intramolecular de la 2,5-heptanodiona (problemas 23.30 y 23.31) con NaOH acuoso lo convierte en el producto principal. Proponga un mecanismo que explique esta isomerización catalizada por una base.

23.33 ¿Cómo puede explicar el hecho de que la 2,2,6-trimetilciclohexanona no genera un producto aldólico detectable aun cuando tiene un hidrógeno ácido α?

23.34 La reacción aldólica es catalizada por un ácido al igual que por una base. ¿Cuál es el nucleófilo reactivo en la reacción aldólica catalizada por un ácido? Proponga un mecanismo.

23.35 El cinamaldehído, el constituyente aromático del aceite de canela, puede sintetizarse por una condensación aldólica mixta. Muestre las materias primas que utilizaría y escriba la reacción.

CHO

Cinamaldehído

23.36 La cetona bicíclica que se muestra abajo no experimenta autocondensación aldólica aun cuando tiene dos átomos de hidrógeno α. Explique.

Condensaciones de Claisen

23.37 Dé las estructuras de los posibles productos de condensación de Claisen de las siguientes reacciones. Diga cuál, si lo hay, esperaría que predomine en cada caso.

(a) $CH_3CO_2Et + CH_3CH_2CO_2Et$ **(b)** $C_6H_5CO_2Et + C_6H_5CH_2CO_2Et$

(c) $EtOCO_2Et$ + Ciclohexanona **(d)** $C_6H_5CHO + CH_3CO_2Et$

23.38 En la reacción mixta de Claisen de la ciclopentanona con formiato de etilo, se obtiene un rendimiento mucho mayor del producto deseado mezclando primero los dos componentes carbonílicos y adicionando después una base, en lugar de mezclar primero una base con la ciclopentanona y adicionando después el formiato de etilo. Explique.

23.39 El dimetilacetoacetato de etilo reacciona instantáneamente a temperatura ambiente cuando se trata con ion etóxido para generar dos productos, acetato de etilo y 2-metilpropanoato de etilo. Proponga un mecanismo para esta reacción de ruptura.

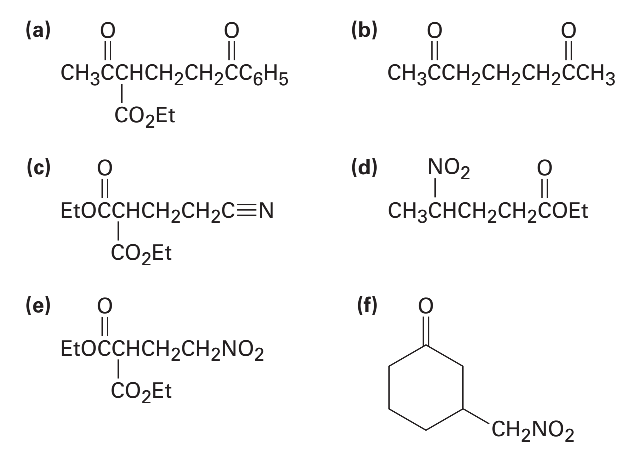
$$H_3C{-}C(=O){-}C(CH_3)_2{-}CO_2Et \xrightarrow[\text{Etanol, 25 °C}]{Na^+\ ^-OEt} CH_3CO_2Et + CH_3CH(CH_3)CO_2Et$$

23.40 Al contrario de la reacción rápida que se muestra en el problema 23.39, el acetoacetato de etilo requiere una temperatura superior a 150 °C para experimentar el mismo tipo de reacción de ruptura. ¿Cómo puede explicar la diferencia en la reactividad?

$$H_3C{-}C(=O){-}CH_2{-}CO_2Et \xrightarrow[\text{Etanol, 150 °C}]{Na^+\ ^-OEt} 2\ CH_3CO_2Et$$

Reacciones de Michael y enaminas

23.41 ¿Cómo podrían prepararse los siguientes compuestos utilizando reacciones de Michael? Muestre en cada caso el donador nucleofílico y el receptor electrofílico.



23.42 La llamada cetona de Wieland-Miescher es una materia prima valiosa utilizada en la síntesis de hormonas esteroidales. ¿Cómo podría prepararla a partir de la 1,3-ciclohexanodiona?

H_3C O O

Cetona Wieland–Miescher

23.43 La reacción de enamina de Stork y la reacción aldólica intramolecular pueden realizarse en secuencia para permitir la síntesis de ciclohexenonas. Por ejemplo, la reacción de la enamina pirrolidina de la ciclohexanona con 3-buten-2-ona, seguida por la hidrólisis de la enamina y el tratamiento con una base, genera el producto indicado. Escriba cada paso y muestre el mecanismo de cada uno.

N → 1. $H_2C{=}CHCOCH_3$ 2. H_3O^+ 3. NaOH, H_2O → O

23.44 ¿Cómo puede preparar las siguientes ciclohexenonas combinando una reacción de enamina de Stork con una condensación aldólica intramolecular? (Véase el problema 23.43.)

(a) O, CH_3 **(b)** O, CH_3 **(c)** O

23.45 La siguiente reacción involucra dos reacciones de Michael intramoleculares sucesivas. Escriba ambos pasos y muestre sus mecanismos.

Na+ −OEt / Etanol

Problemas generales

23.46 ¿Qué productos de condensación esperaría obtener por el tratamiento de las siguientes sustancias con etóxido de sodio en etanol?

(a) Butanoato de etilo **(b)** Cicloheptanona
(c) 3,7-Nonanodiona **(d)** 3-Fenilpropanal

23.47 Es poco probable que las siguientes reacciones provean el producto indicado con un rendimiento alto. ¿Qué es lo incorrecto en cada una?

(a) $CH_3CHO + CH_3COCH_3 \xrightarrow[\text{Etanol}]{Na^+\ ^-OEt} CH_3CH(OH)CH_2COCH_3$

(b) 3-metilciclohexanona + $H_2C{=}CHCOCH_3 \xrightarrow[\text{Etanol}]{Na^+\ ^-OEt}$ 2-($CH_2CH_2COCH_3$)-3-(CH_3)ciclohexanona

(c) $CH_3COCH_2CH_2CH_2COCH_3 \xrightarrow[\text{Etanol}]{Na^+\ ^-OEt}$ 1-acetil-2-metilciclobuteno

23.48 Dé los reactivos faltantes **a-h** en el siguiente esquema:

Ciclohexanona → (1. **a**, 2. **b**) → ciclohexeno → (1. **c**, 2. **d**) → $EtO_2C(CH_2)_4CO_2Et$ → (1. **e**, 2. **f**) → 2-(CO_2Et)ciclopentanona → (1. **g**, 2. **h**) → 2-(CH_3)ciclopentanona

23.49 ¿Cómo prepararía los siguientes compuestos a partir de la ciclohexanona?

(a) 2,6-di(C_6H_5CH=)ciclohexanona (C_6H_5CH, CHC_6H_5)
(b) 2-(CH_2CH_2CN)ciclohexanona
(c) 2-($CH_2CH{=}CH_2$)ciclohexanona
(d) 2-($COCO_2Et$)ciclohexanona

23.50 La leucina, uno de los 20 aminoácidos que se encuentran en las proteínas, se metaboliza por una ruta que incluye el paso siguiente. Proponga un mecanismo.

3-Hidroxi-3-metil-glutaril CoA → **Acetil CoA** + **Acetoacetato**

23.51 La isoleucina, otro de los veinte aminoácidos que se encuentran en las proteínas, se metaboliza por una ruta que incluye el paso siguiente. Proponga un mecanismo.

2-Metil-3-ceto-butiril CoA $\xrightarrow{CoASH}$ **Acetil CoA** + **Propionil CoA (propanoilo CoA)**

23.52 El primer paso en el ciclo del ácido cítrico del metabolismo de los alimentos es la reacción del oxaloacetato con acetil CoA para dar citrato. Proponga un mecanismo, utilizando catalizadores ácidos o básicos cuando se requiera.

Oxaloacetato + **Acetil CoA** ⇌ **Citrato**

23.53 El compuesto conocido como éster de Hagemann se prepara por el tratamiento de una mezcla de formaldehído y acetoacetato de etilo con una base, seguido por la descarboxilación catalizada por un ácido.

$$CH_3COCH_2CO_2Et + CH_2O \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ Na^+\ ^-OEt,\ etanol} \text{Éster de Hagemann} + CO_2 + HOEt$$

Éster de Hagemann

(a) El primer paso es una condensación parecida a la aldólica entre el acetoacetato de etilo y el formaldehído para generar un producto α,β-insaturado. Escriba la reacción y muestre la estructura del producto.

(b) El segundo paso es una reacción de Michael entre el acetoacetato de etilo y el producto insaturado del primer paso. Muestre la estructura del producto.

23.54 El tercer y cuarto pasos en la síntesis del éster de Hagemann a partir del acetoacetato de etilo y del formaldehído (problema 23.53) son una ciclación aldólica intramolecular para producir una ciclohexenona sustituida, y una reacción de descarboxilación. Escriba ambas reacciones y muestre los productos de cada paso.

23.55 Cuando la 2-metilciclohexanona se convierte en una enamina, sólo se forma un producto a pesar del hecho de que la cetona inicial es asimétrica. Construya los modelos moleculares de los dos productos posibles y explique el hecho de que el único producto tiene el enlace doble alejado del carbono metilsustituido.

O
CH_3
N
H
N
CH_3
N
CH_3
No formado

23.56 El aminoácido leucina se biosintetiza a partir del α-cetoisovalerato por la siguiente secuencia de pasos. Muestre el mecanismo de cada uno.

CO_2^-
O
Acetil CoA
CoASH
HO CO_2^-
CO_2^-
H OH
CO_2^-
H CO_2^-
NAD^+
$NADH/H^+$

α-Cetoisovalerato **1-Isopropilmalato** **2-Isopropilmalato**

O
CO_2^-
H CO_2^-
CO_2
O
CO_2^-
H $\overset{+}{N}H_3$
CO_2^-

α-Cetoisocaproato **Leucina**

23.57 La reacción de Knoevenagel es una reacción de condensación carbonílica de un éster con un aldehído o una cetona para generar un producto α,β-insaturado. Muestre el mecanismo de la reacción de Knoevenagel del malonato de dietilo con benzaldehído.

O
C
H
$CH_2(CO_2Et)_2$
Na^+ ^-OEt,
etanol
H
C
C
CO_2Et
CO_2Et
H_3O^+
H O
C C
C OH
H

Benzaldehído **Ácido cinámico (91%)**

23.58 La reacción de Darzens involucra una condensación catalizada por una base en dos pasos del cloroacetato de etilo con una cetona para producir un éster epoxi. El primer paso es una reacción de condensación carbonílica y el segundo paso es una reacción S_N2. Escriba ambos pasos y muestre sus mecanismos.

O + $ClCH_2CO_2Et$ $\xrightarrow[\text{Etanol}]{Na^+ \ ^-OEt}$ O $CHCO_2Et$

23.59 La siguiente reacción involucra una hidrólisis seguida por una reacción de sustitución nucleofílica intramolecular en el grupo acilo. Escriba ambos pasos y muestre sus mecanismos.

H_3C CH_3 O O CH_3 CH_2CO_2H $\xrightarrow{H_3O^+}$ O O CH_3 OH + CH_3CCH_3 (O)

23.60 La siguiente reacción involucra una reacción de Michael intramolecular seguida por una reacción aldólica intramolecular. Escriba ambos pasos y muestre sus mecanismos.

O O $\xrightarrow[\text{Etanol}]{\text{NaOH}}$ O HO

23.61 La siguiente reacción involucra una reacción de adición conjugada seguida por una condensación de Claisen intramolecular. Escriba ambos pasos y muestre sus mecanismos.

CO_2CH_3 $C\equiv C-CO_2CH_3$ $\xrightarrow{(CH_3)_2CuLi}$ O CO_2CH_3 CH_3

23.62 La siguiente reacción involucra una reacción aldólica intramolecular seguida por una reacción parecida a la *retro* aldólica. Escriba ambos pasos y muestre sus mecanismos.

CO_2Et O O $\xrightarrow[\text{Etanol}]{Na^+ \ ^-OEt}$ CO_2Et O O

23.63 Proponga un mecanismo para la siguiente isomerización catalizada por base:

O; OH; Na^+ ^-OEt, EtOH; OH; O

23.64 La reacción de Mannich de una cetona, una amina y un aldehído es una de las pocas reacciones de tres componentes en química orgánica; por ejemplo, la ciclohexanona reacciona con dimetilamina y acetaldehído para producir una aminocetona. La reacción tiene lugar en dos pasos, los cuales son reacciones típicas del grupo carbonilo.

O + $(CH_3)_2NH$ + CH_3CHO $\xrightarrow{H^+ \text{ catalizador}}$ O, $N(CH_3)_2$, CH_3

(a) El primer paso es la reacción entre el aldehído y la amina para producir un ion iminio intermediario ($R_2C{=}NR_2^+$) más agua. Proponga un mecanismo y muestre la estructura del ion iminio intermediario.

(b) El segundo paso es la reacción entre el ion iminio intermediario y la cetona para generar el producto final. Proponga un mecanismo.

23.65 La cocaína ha sido preparada por una secuencia que comienza con una reacción de Mannich (problema 23.64) entre acetonadicarboxilato de dimetilo, una amina y un dialdehído. Muestre las estructuras de la amina y del dialdehído.

CH_3O_2C, O, CO_2CH_3 + Amina + Dialdehído ⟶ N, CH_3, CO_2CH_3, CH_3O_2C, O

N, CH_3, CO_2CH_3, OCOPh

Cocaína

23.66 Proponga un mecanismo para llevar a cabo la siguiente reacción de una enamina con un halogenuro de alquilo:

N; O, $BrCH_2CCH_2CO_2Et$; N, CO_2Et, O

24

El olor característico e inconfundible del pescado se debe a una mezcla de alquilaminas simple.

Aminas y heterociclos

Las **aminas** son derivados orgánicos del amoniaco de la misma manera en la que los alcoholes y los éteres son derivados orgánicos del agua. Al igual que el amoniaco, las aminas contienen un átomo de nitrógeno con un par de electrones no enlazado, lo que hace a las aminas básicas y nucleofílicas. De hecho, en breve veremos que la mayor parte de la química de las aminas depende de la presencia de este par de electrones no enlazado.

Las aminas se encuentran distribuidas ampliamente en todos los organismos vivos; por ejemplo, la trimetilamina la encontramos en los tejidos animales y es parcialmente responsable del olor distintivo del pescado; la nicotina se encuentra en el tabaco y la cocaína es un estimulante hallado en el arbusto de coca en Sudamérica. Además, los aminoácidos son las partes estructurales a partir de las cuales se preparan todas las proteínas y las bases aminas cíclicas son componentes de los ácidos nucleicos.

¿Por qué este capítulo? Al final de este capítulo habremos revisado todos los grupos funcionales comunes. De estos grupos, las aminas y los compuestos carbonílicos son los más abundantes y tienen la química más importante. Además de las proteínas y de los ácidos nucleicos mencionados, la mayor parte de los agentes farmacéuticos contienen grupos funcionales amina, y la mayor parte de las coenzimas comunes necesarias para la catálisis biológica son aminas.

24.1 Nomenclatura de aminas

OWL Ingrese a OWL para Química orgánica en **www.cengage.com/owl** para ver tutoriales y simulaciones, desarrollar habilidades para resolver problemas y una completa asignación de tareas en línea por parte de su profesor.

Las aminas pueden ser alquil-sustituidas (**alquilaminas**) o aril-sustituidas (**arilaminas**). Aunque la mayor parte de la química de las dos clases es similar, también existen diferencias sustanciales. Las aminas se clasifican como **primarias (RNH_2)**, **secundarias (R_2NH)** o **terciarias (R_3N)**, dependiendo del número de sustituyentes orgánicos unidos al nitrógeno; por lo tanto, la metilamina (CH_3NH_2) es una amina primaria, la

dimetilamina [$(CH_3)_2NH$] es una amina secundaria y la trimetilamina [$(CH_3)_3N$] es una amina terciaria. Obsérvese que este uso de los términos *primario*, *secundario* y *terciario* es distinto a nuestro uso previo. Cuando hablamos de un alcohol o de un halogenuro de alquilo terciario, nos referimos al grado de sustitución en el átomo de carbono del alquilo, pero cuando hablamos de una amina terciaria, nos referimos al grado de sustitución en el átomo de nitrógeno.

$(CH_3)_3C{-}OH$ — **Alcohol *ter*-butílico (un alcohol terciario)**

$(CH_3)_3N$ — **Trimetilamina (una amina terciaria)**

$(CH_3)_3C{-}NH_2$ — ***ter*-Butilamina (una amina primaria)**

También existen compuestos que contienen un átomo de nitrógeno con cuatro grupos unidos, pero el átomo de nitrógeno debe llevar una carga positiva formal. A tales compuestos se les llaman **sales de amonio cuaternarias**.

$R_4N^+\ X^-$ **Una sal de amonio cuaternaria**

Las aminas primarias se nombran de varias maneras en el sistema IUPAC. Para las aminas sencillas, se adiciona el sufijo *-amina* al nombre del sustituyente alquilo. Recuerde del capítulo 15 que la fenilamina, $C_6H_5NH_2$, tiene el nombre común *anilina*.

***ter*-Butilamina** ($(CH_3)_3C{-}NH_2$) — **Ciclohexilamina** — [**Anilina**]

Por otro lado, el sufijo *-amina* puede utilizarse en lugar de la terminación *-o* en el nombre del compuesto principal.

4,4-Dimetilciclohexanamina

$H_2NCH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ — **1,4-Butanodiamina**

Las aminas con más de un grupo funcional se nombran considerando al $-NH_2$ como un sustituyente *amino* en la molécula principal.

$CH_3CH_2CH(NH_2)CO_2H$ (4 3 2 1) — **Ácido 2-aminobutanoico**

Ácido 2,4-diaminobenzoico

$H_2NCH_2CH_2C(=O)CH_3$ (4 3 2 1) — **4-Amino-2-butanona**

Las aminas secundarias y terciarias simétricas se nombran añadiendo al grupo alquilo el prefijo *di-* o *tri-*.

$(C_6H_5)_2NH$ $CH_3CH_2-N(CH_2CH_3)-CH_2CH_3$

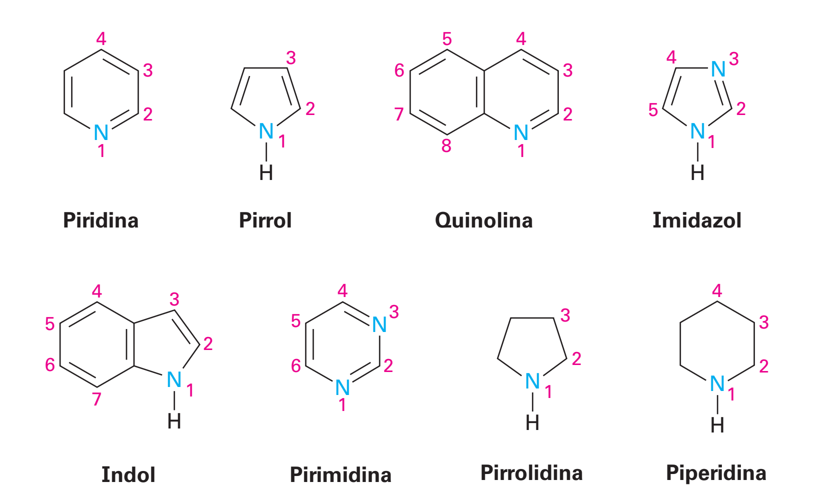
Difenilamina   **Trietilamina**

Las aminas secundarias y terciarias sustituidas asimétricamente se nombran como aminas primarias *N*-sustituidas. Se escoge el grupo alquilo más largo como el nombre principal y los otros grupos alquilo son los *N*-sustituyentes en el componente principal (*N* debido a que están unidos al nitrógeno).

$(H_3C)_2N-CH_2CH_2CH_3$ $H_3C-N(CH_2CH_3)-C_6H_{11}$

***N,N*-Dimetilpropilamina**   ***N*-Etil-*N*-metilciclohexilamina**

Las **aminas heterocíclicas**, compuestos en los que el nitrógeno se encuentra como parte de un anillo, también son comunes y cada sistema de anillo heterocíclico distinto tiene su propio nombre principal. El átomo de nitrógeno heterocíclico siempre se numera como la posición 1.



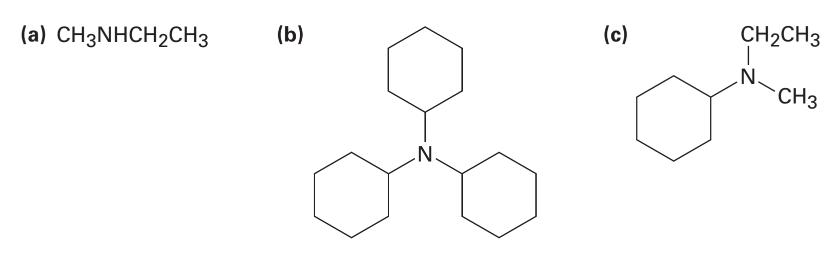
Piridina   **Pirrol**   **Quinolina**   **Imidazol**

Indol   **Pirimidina**   **Pirrolidina**   **Piperidina**

Problema 24.1

Nombre los siguientes compuestos:

(a) $CH_3NHCH_2CH_3$ **(b)**   **(c)**



(d) N–CH_3 (e) H–N (f) CH_3 / $H_2NCH_2CH_2CHNH_2$

Problema 24.2

Dibuje las estructuras que correspondan a los nombres IUPAC siguientes:

(a) Triisopropilamina **(b)** Trialilamina
(c) *N*-Metilanilina **(d)** *N*-Etil-*N*-metilciclopentilamina
(e) *N*-Isopropilciclohexilamina **(f)** *N*-Etilpirrol

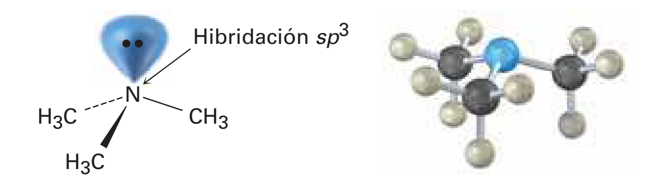
Problema 24.3

Dibuje las estructuras para las aminas heterocíclicas siguientes:

(a) 5-Metoxiindol **(b)** 1,3-Dimetilpirrol
(c) 4-(*N*,*N*-dimetilamino)piridina **(d)** 5-Aminopirimidina

24.2 Estructura y propiedades de las aminas

El enlace en las alquilaminas es similar al enlace en el amoniaco. El átomo de nitrógeno tiene hibridación sp^3, con los tres sustituyentes ocupando tres vértices de un tetraedro y el par de electrones no enlazado ocupando el cuarto vértice. Como podría esperar, los ángulos del enlace C–N–C son cercanos al valor tetraédrico de 109°. Para la trimetilamina, el ángulo del enlace C–N–C es de 108° y la longitud del enlace C–N es de 147 pm.



Una consecuencia de la geometría tetraédrica es que una amina con tres sustituyentes diferentes en el nitrógeno es quiral, como vimos en la **sección 5.10**; sin embargo, a diferencia de los compuestos con carbonos quirales, las aminas quirales por lo general no pueden resolverse debido a que las dos formas enantioméricas se interconvierten rápidamente por una inversión piramidal, al igual que un halogenuro de alquilo se invierte en una reacción S_N2. La inversión piramidal ocurre por una rehibridación momentánea del átomo de nitrógeno a la geometría plana sp^2, seguida por la rehibridación del intermediario plano a la geometría tetraédrica sp^3 **(figura 24.1)**. La barrera para la inversión es de casi 25 kJ/mol (6 kcal/mol), una cantidad únicamente dos veces mayor que la barrera para la rotación alrededor del enlace sencillo C–C.

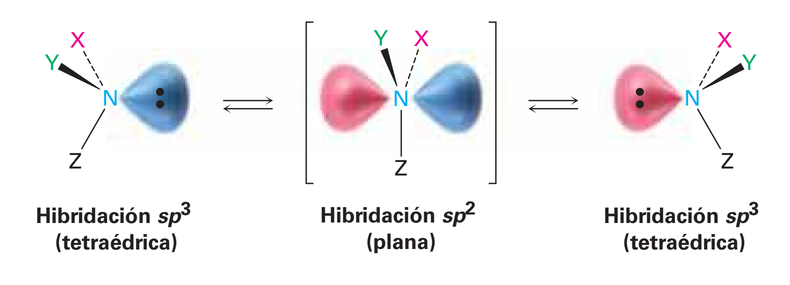
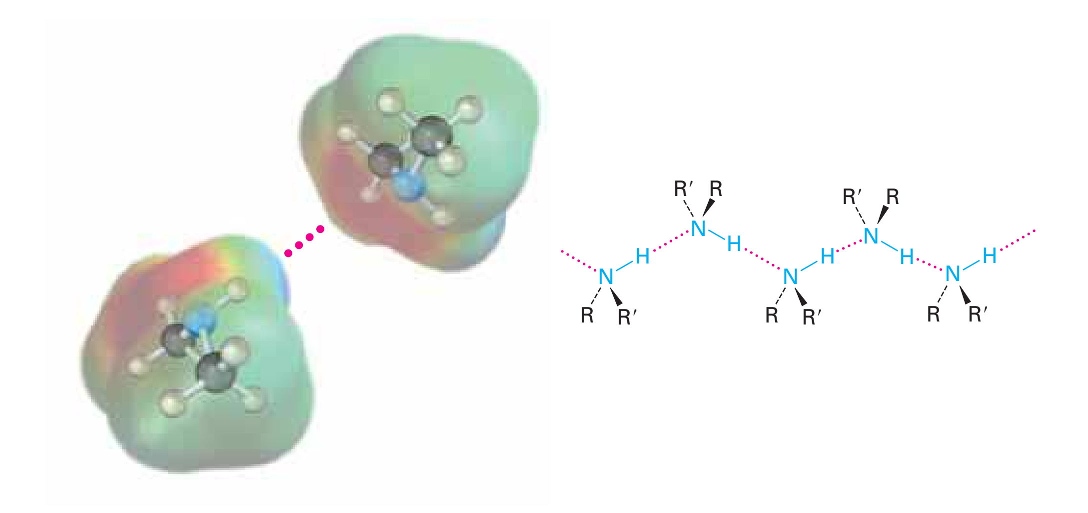


Figura 24.1 La inversión piramidal interconvierte rápidamente las dos formas de imagen especular (enantioméricas) de una amina.

Las alquilaminas tienen una variedad de aplicaciones en la industria química como materias primas para la preparación de insecticidas y productos farmacéuticos; por ejemplo, el labetalol, un bloqueador β utilizado para el tratamiento de la presión arterial alta, se prepara por la reacción S_N2 de un epóxido con una amina primaria. La sustancia comercializada para su uso farmacéutico es una mezcla de cuatro estereoisómeros posibles, pero la actividad biológica deriva principalmente del isómero (*R*,*R*).

Labetalol

Como los alcoholes, las aminas con menos de cinco átomos de carbono son por lo general solubles en agua. También al igual que los alcoholes, las aminas primarias y secundarias forman enlaces por puente de hidrógeno y están altamente asociadas; como resultado, las aminas tienen puntos de ebullición más altos que los alcanos de peso molecular similar; por ejemplo, la dietilamina (PM = 73 uma) hierve a 56.3 °C, mientras que el pentano (PM = 72 uma) hierve a 36.1 °C.

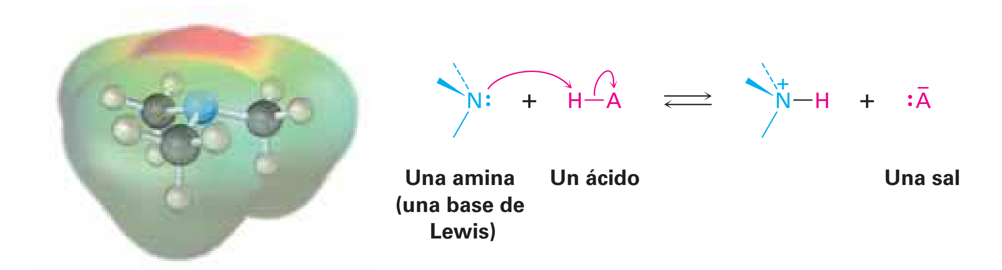


Otra característica de las aminas es su olor. Las aminas con peso molecular bajo como la trimetilamina tienen un aroma distintivo parecido al del pescado, mientras que las diaminas como la 1,5-pentanodiamina, llamada comúnmente cadaverina y putrescina (1,4-butanodiamina), tienen los olores desagradables que podrían esperarse de sus nombres comunes. Estas aminas se presentan a partir de la descomposición de las proteínas.

24.3 Basicidad de las aminas

La química de las aminas está dominada por el par de electrones no enlazado en el nitrógeno, lo que hace a las aminas básicas y nucleofílicas; reaccionan con ácidos para formar sales ácido-base y con electrófilos en muchas de las reacciones polares estudiadas en los capítulos anteriores. Advierta en el mapa de potencial electrostático

siguiente de la trimetilamina cómo la región negativa (rojo) corresponde al par de electrones no enlazado en el nitrógeno.



Las aminas son bases mucho más fuertes que los alcoholes y los éteres, sus análogos contienen oxígeno. Cuando una amina se disuelve en agua, se establece un equilibrio en el que el agua actúa como un ácido y transfiere un protón a la amina. De la misma manera como la fuerza ácida de un ácido carboxílico puede medirse al definir una constante de acidez K_a **(sección 2.8)**, la fuerza básica de una amina puede medirse al definir una *constante de basicidad* K_b análoga. A mayor valor de K_b y menor valor de pK_b, más favorable será el equilibrio para la transferencia de un protón y más fuerte es la base.

Para la reacción

$$RNH_2 + H_2O \rightleftharpoons RNH_3^+ + OH^-$$

$$K_b = \frac{[RNH_3^+][OH^-]}{[RNH_2]}$$

$$pK_b = -\log K_b$$

En la práctica, los valores de K_b no se utilizan con frecuencia. En lugar de eso, la forma más conveniente para medir la basicidad de una amina (RNH_2) es analizar la acidez del ion amonio correspondiente (RNH_3^+).

Para la reacción

$$RNH_3^+ + H_2O \rightleftharpoons RNH_2 + H_3O^+$$

$$K_a = \frac{[RNH_2][H_3O^+]}{[RNH_3^+]}$$

así

$$K_a \cdot K_b = \left[\frac{[RNH_2][H_3O^+]}{[RNH_3^+]}\right]\left[\frac{[RNH_3^+][OH^-]}{[RNH_2]}\right]$$

$$= [H_3O^+][OH^-] = K_w = 1.00 \times 10^{-14}$$

Por lo tanto, $$K_a = \frac{K_w}{K_b} \quad \text{y} \quad K_b = \frac{K_w}{K_a}$$

y $$pK_a + pK_b = 14$$

Estas ecuaciones indican que la K_b de una amina multiplicada por la K_a del ion amonio correspondiente es igual a K_w, la constante del producto iónico del agua (1.00×10^{-14}); por tanto, si conocemos la K_a para un ion amonio, también conocemos la K_b para la base amina correspondiente debido a que $K_b = K_w/K_a$. Mientras más ácido

sea el ion amonio, el protón es sostenido menos firmemente y más débil será la base correspondiente; esto es, una base más débil tiene un ion amonio con un pK_a menor, y una base más fuerte tiene un ion amonio con un pK_a mayor.

Base más débil Menor pK_a para el ion amonio

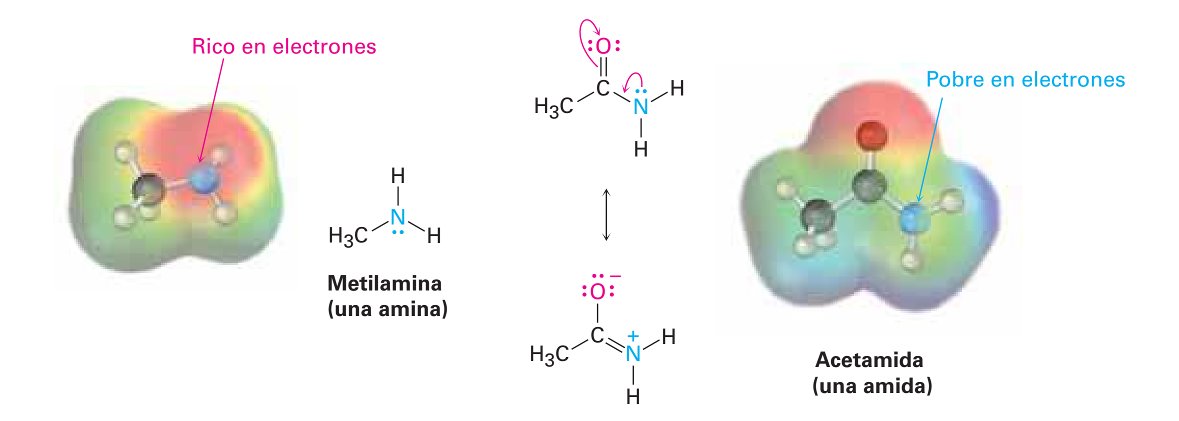
Base más fuerte Mayor pK_a para el ion amonio

La tabla 24.1 enlista los valores de pK_a para algunos iones amonio a partir de una variedad de aminas e indica que hay un intervalo significativo de basicidad de las aminas. Las alquilaminas más sencillas son similares en su fuerza básica, con pK_a para sus iones amonio en el intervalo estrecho de 10 a 11; sin embargo, las arilaminas son considerablemente menos básicas que las alquilaminas, como lo son las aminas heterocíclicas piridina y pirrol.

Tabla 24.1 Basicidad de algunas aminas comunes

Nombre	Estructura	pK_a del ion amonio
Amoniaco	NH_3	9.26
Alquilamina primaria		
Metilamina	CH_3NH_2	10.64
Etilamina	$CH_3CH_2NH_2$	10.75
Alquilamina secundaria		
Dietilamina	$(CH_3CH_2)_2NH$	10.98
Pirrolidina	NH	11.27
Alquilamina terciaria		
Trietilamina	$(CH_3CH_2)_3N$	10.76
Arilamina		
Anilina	NH_2	4.63
Amina heterocíclica		
Piridina	N	5.25
Pirimidina	N N	1.3
Pirrol	NH	0.4
Imidazol	N NH	6.95

En contraste con las aminas, las amidas ($RCONH_2$) son no básicas. Las amidas no experimentan una protonación sustancial por ácidos acuosos y son nucleófilos pobres. La razón principal para esta diferencia en la basicidad entre las aminas y las amidas es que una amida se estabiliza por la deslocalización del par de electrones no enlazado del nitrógeno a través del traslape orbital con el grupo carbonilo. En términos de resonancia, las amidas son más estables y menos reactivas que las aminas debido a que son híbridos de dos formas resonantes. La estabilización por resonancia de las amidas se pierde cuando se protona el átomo de nitrógeno, por lo que se desfavorece la protonación. Los mapas de potencial electrostático muestran claramente el descenso de la densidad electrónica en el nitrógeno de la amida.



Con frecuencia es posible aprovechar su basicidad para purificar aminas; por ejemplo, si una mezcla de una amina básica y un compuesto neutro como una cetona o un alcohol se disuelven en un disolvente orgánico y se adiciona un ácido acuoso, la amina básica se disuelve en la capa acuosa como su sal protonada, mientras que el compuesto neutro permanece en la capa del disolvente orgánico. La separación de la capa acuosa y la neutralización del ion amonio por la adición del NaOH entonces provee la amina pura **(figura 24.2)**.

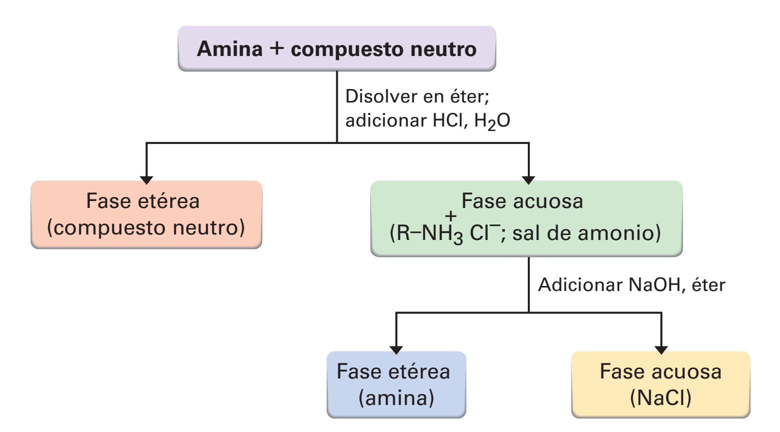


Figura 24.2 Separación y purificación de un componente amina a partir de una mezcla por la extracción de su sal de amonio dentro del agua.

Además de su comportamiento como bases, las aminas primarias y secundarias también pueden actuar como ácidos muy débiles debido a que un protón N−H puede

ser eliminado por una base suficientemente fuerte; por ejemplo, hemos visto cómo la diisopropilamina (p$K_a \approx 36$) reacciona con butillitio para producir diisopropilamiduro de litio (LDA; **sección 22.5**). Los aniones dialquilamina como la LDA son bases extremadamente fuertes que se utilizan con frecuencia en el laboratorio de química orgánica para la generación de iones enolato a partir de compuestos carbonílicos **(sección 22.7)**. Sin embargo, esto no se encuentra en la química biológica.

$$C_4H_9Li + H{-}N(CH(CH_3)_2)_2 \xrightarrow[\text{disolvente}]{\text{THF}} Li^+ \; {}^-{:}N(CH(CH_3)_2)_2 + C_4H_{10}$$

Butillitio **Diisopropilamina** **Diisopropilamiduro de litio (LDA)**

Problema 24.4

¿Cuál compuesto es más básico en cada uno de los siguientes pares?

(a) $CH_3CH_2NH_2$ o $CH_3CH_2CONH_2$ **(b)** NaOH o CH_3NH_2

(c) CH_3NHCH_3 o piridina

Problema 24.5

El ion bencilamonio ($C_6H_5CH_2NH_3^+$) tiene un pK_a = 9.33 y el ion propilamonio tiene un pK_a = 10.71. ¿Cuál es la base más fuerte, la bencilamina o la propilamina? ¿Cuáles son las pK_b de la bencilamina y la propilamina?

24.4 Basicidad de arilaminas

Como notó anteriormente, por lo general las arilaminas son menos básicas que las alquilaminas; por ejemplo, el ion anilonio tiene un pK_a = 4.63, mientras el ion metilamonio tiene un pK_a = 10.64. Las arilaminas son menos básicas que las alquilaminas debido a que el par de electrones no enlazado del nitrógeno está deslocalizado por la interacción con el sistema electrónico π del anillo aromático y está menos disponible para el enlace con el H^+. En términos de resonancia, las arilaminas están estabilizadas en relación con las alquilaminas debido a sus cinco formas resonantes.

:NH_2 ⟷ :NH_2 ⟷ $^+NH_2$ ⟷ $^+NH_2$ ⟷ $^+NH_2$

Sin embargo, la mayor parte de la estabilización por resonancia se pierde en la protonación, por lo que la diferencia de energía entre las formas protonada y no protonada es mayor para las arilaminas que para las alquilaminas. Como resultado, las arilaminas son menos básicas; la **figura 24.3** ilustra la diferencia.

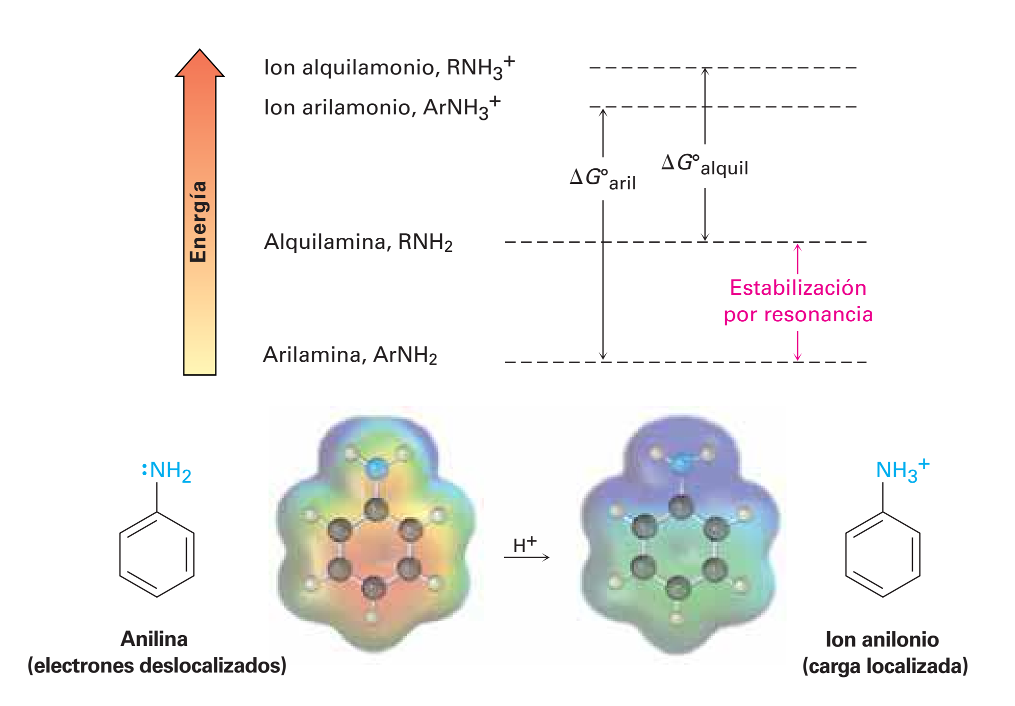


Figura 24.3 Las arilaminas tienen una $\Delta G°$ positiva más grande para la protonación y, por lo tanto, son menos básicas que las alquilaminas, principalmente debido a la estabilización por resonancia del estado basal. Los mapas de potencial electrostático muestran que la densidad electrónica del par de electrones no enlazado está deslocalizada en la amina pero la carga está localizada en el ion amonio correspondiente.

Las arilaminas sustituidas pueden ser más básicas o menos básicas que la anilina, dependiendo del sustituyente. Los sustituyentes donadores de electrones, como $-CH_3$, $-NH_2$ y $-OCH_3$, los cuales aumentan la reactividad de un anillo aromático hacia la sustitución electrofílica **(sección 16.5)**, también aumentan la basicidad de la arilamina correspondiente. Los sustituyentes atractores de electrones, como $-Cl$, $-NO_2$ y $-CN$, los cuales disminuyen la reactividad del anillo hacia la sustitución electrofílica, también disminuyen la basicidad de la arilamina. La tabla 24.2 sólo considera anilinas *p*-sustituidas, pero se observan tendencias similares para los derivados orto y meta.

Tabla 24.2 Fuerza básica de algunas anilinas *p*-sustituidas

$$Y-C_6H_4-\ddot{N}H_2 + H_2O \rightleftharpoons Y-C_6H_4-\overset{+}{N}H_3 + {}^-OH$$

	Sustituyente, Y	pK_a	
Base fuerte	$-NH_2$	6.15	Grupos activadores
	$-OCH_3$	5.34	Grupos activadores
	$-CH_3$	5.08	Grupos activadores
	$-H$	4.63	
	$-Cl$	3.98	Grupos desactivadores
	$-Br$	3.86	Grupos desactivadores
	$-CN$	1.74	Grupos desactivadores
Base débil	$-NO_2$	1.00	Grupos desactivadores

Problema 24.6

Sin consultar la tabla 24.2, clasifique los siguientes compuestos en orden ascendente de basicidad.

(a) *p*-Nitroanilina, *p*-aminobenzaldehído, *p*-bromoanilina

(b) *p*-Cloroanilina, *p*-aminoacetofenona, *p*-metilanilina

(c) *p*-(Trifluorometil)anilina, *p*-metilanilina, *p*-(fluorometil)anilina

24.5 Aminas biológicas y la ecuación de Henderson-Hasselbalch

En la **sección 20.3** vimos que el grado de disociación de un ácido carboxílico HA en una disolución reguladora (o amortiguadora) acuosa a un pH dado puede calcularse con la ecuación de Henderson-Hasselbalch. Además, concluimos que en el pH fisiológico de 7.3 dentro de las células vivas, los ácidos carboxílicos se disocian casi por completo en sus aniones carboxilato, RCO_2^-.

Ecuación de Henderson-Hasselbalch: $$pH = pK_a + \log\frac{[A^-]}{[HA]} \quad \text{por tanto} \quad \log\frac{[A^-]}{[HA]} = pH - pK_a$$

¿Qué hay acerca de las bases amina? ¿En qué forma existen en el pH fisiológico dentro de las células —como la amina ($A^- = RNH_2$), o como el ion amonio ($HA = RNH_3^+$)? Por ejemplo, consideremos una disolución 0.0010 M de metilamina a pH = 7.3. De acuerdo con la tabla 24.1, el pK_a del ion metilamonio es de 10.64, así que a partir de la ecuación de Henderson-Hasselbalch, tenemos

$$\log\frac{[RNH_2]}{[RNH_3^+]} = pH - pK_a = 7.3 - 10.64 = -3.34$$

$$\frac{[RNH_2]}{[RNH_3^+]} = \text{antilog}(-3.34) = 4.6 \times 10^{-4} \quad \text{por tanto} \quad [RNH_2] = (4.6 \times 10^{-4})[RNH_3^+]$$

Además, sabemos que

$$[RNH_2] + [RNH_3^+] = 0.0010\ M$$

Al resolver las dos ecuaciones simultáneas da $[RNH_3^+] = 0.0010$ M y $[RNH_2] = 5 \times 10^{-7}$ M. En otras palabras, a un pH fisiológico de 7.3, esencialmente 100% de la metilamina de una disolución 0.0010 M existe en su forma protonada como ion metilamonio. Lo mismo es cierto para otras bases amina, por lo que escribimos a las aminas celulares en su forma protonada y a los aminoácidos en su forma de carboxilato de amonio para reflejar sus estructuras a pH fisiológico.

El grupo amino se protona a pH = 7.3.

El grupo ácido carboxílico se disocia a pH = 7.3.

H_3C, H, $H_3\overset{+}{N}$, C, CO_2^-

Alanina (un aminoácido)

Problema 24.7

Calcule los porcentajes de las formas neutra y protonada presentes en una disolución de pirimidina 0.0010 M a pH = 7.3. El pK_a del ion pirimidinio es de 1.3.

24.6 Síntesis de aminas

Reducción de nitrilos, amidas y compuestos nitro

Ya hemos visto en las **secciones 20.7 y 21.7** cómo pueden prepararse las aminas por la reducción de nitrilos y amidas con $LiAlH_4$; por lo tanto, la secuencia de dos pasos del desplazamiento S_N2 con CN^- seguido por la reducción convierte un halogenuro de alquilo en una alquilamina primaria que tiene un átomo de carbono más. La reducción de amidas convierte a los ácidos carboxílicos y sus derivados en aminas con el mismo número de átomos de carbono.

$$RCH_2X \xrightarrow{NaCN} RCH_2C{\equiv}N \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ LiAlH_4,\ \text{éter}} RCH_2CH_2NH_2$$

Halogenuro de alquilo → **Amina 1ª**

$$RCOOH \xrightarrow[2.\ NH_3]{1.\ SOCl_2} RCONH_2 \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ LiAlH_4,\ \text{éter}} RCH_2NH_2$$

Ácido carboxílico → **Amina 1ª**

Las arilaminas se preparan generalmente por la nitración de una materia prima aromática, seguida por la reducción de un grupo nitro **(sección 16.2)**. El paso de la reducción puede realizarse de varias maneras distintas, dependiendo de las circunstancias. La hidrogenación catalítica sobre platino funciona bien, pero con frecuencia es incompatible con la presencia en cualquier parte de la molécula de otros grupos reducibles, como los enlaces C=C y los grupos carbonilo. El hierro, el zinc, el estaño, y el cloruro de estaño(II) ($SnCl_2$) también son efectivos cuando se utilizan en disolución acuosa ácida. El cloruro de estaño(II) es particularmente moderado y con frecuencia se utiliza cuando están presentes otros grupos funcionales reducibles.

$$p\text{-}(CH_3)_3C\text{-}C_6H_4\text{-}NO_2 \xrightarrow[\text{Pt catalizador, etanol}]{H_2} p\text{-}(CH_3)_3C\text{-}C_6H_4\text{-}NH_2$$

***p-tert*-Butilnitrobenceno** → ***p-tert*-Butilanilina (100%)**

$$m\text{-}OHC\text{-}C_6H_4\text{-}NO_2 \xrightarrow[2.\ NaOH]{1.\ SnCl_2,\ H_3O^+} m\text{-}OHC\text{-}C_6H_4\text{-}NH_2$$

***m*-Nitrobenzaldehído** → ***m*-Aminobenzaldehído (90%)**

Problema 24.8

Proponga estructuras para un nitrilo o una amida que podría ser un precursor de cada una de las siguientes aminas:

(a) $CH_3CH_2CH_2NH_2$ **(b)** $(CH_3CH_2CH_2)_2NH$
(c) Bencilamina, $C_6H_5CH_2NH_2$ **(d)** *N*-Etilanilina

Reacciones S_N2 de los halogenuros de alquilo

El amoniaco y otras aminas son nucleófilos buenos en las reacciones S_N2. Como resultado, el método más sencillo de síntesis de alquilaminas es por la alquilación S_N2 del amoniaco o de una alquilamina con un halogenuro de alquilo. Si se utiliza amoniaco, se obtiene una amina primaria; si se utiliza una amina primaria, se obtiene una amina secundaria; y así sucesivamente. Aun las aminas terciarias reaccionan rápidamente con halogenuros de alquilo para producir sales cuaternarias de amonio, $R_4N^+ X^-$.

Amoniaco	$\ddot{N}H_3 + R{-}X$	$\xrightarrow{S_N2}$ $R\overset{+}{N}H_3\ X^-$	$\xrightarrow{NaOH}$	RNH_2	Primaria
Primario	$R\ddot{N}H_2 + R{-}X$	$\xrightarrow{S_N2}$ $R_2\overset{+}{N}H_2\ X^-$	$\xrightarrow{NaOH}$	R_2NH	Secundaria
Secundario	$R_2\ddot{N}H + R{-}X$	$\xrightarrow{S_N2}$ $R_3\overset{+}{N}H\ X^-$	$\xrightarrow{NaOH}$	R_3N	Terciaria
Terciario	$R_3\ddot{N} + R{-}X$	$\xrightarrow{S_N2}$ $R_4\overset{+}{N}\ X^-$			Amoniaco cuaternario

Desafortunadamente, estas reacciones no se obtienen limpiamente después de que ha ocurrido una sola alquilación. Debido a que el amoniaco y las aminas primarias tienen reactividades similares, la sustancia monoalquilada formada inicialmente experimenta con frecuencia una reacción posterior para generar una mezcla de productos. Aun las aminas secundarias y terciarias experimentan una alquilación posterior, aunque en menor grado; por ejemplo, el tratamiento del 1-bromooctano con un exceso del doble de amoniaco conduce a una mezcla que sólo contiene 45% de octilamina. Una cantidad casi igual de dioctilamina se produce por una alquilación doble, junto con cantidades menores de trioctilamina y bromuro de tetraoctilamonio.

$$CH_3(CH_2)_6CH_2Br + :NH_3 \longrightarrow CH_3(CH_2)_6CH_2\ddot{N}H_2 + [CH_3(CH_2)_6CH_2]_2\ddot{N}H$$

1-Bromooctano **Octilamina (45%)** **Dioctilamina (43%)**

$$+ [CH_3(CH_2)_6CH_2]_3N: + [CH_3(CH_2)_6CH_2]_4\overset{+}{N}\ Br^-$$

Trazas **Trazas**

Un método mejor para la preparación de aminas primarias es utilizar el ion azida, N_3^-, como nucleófilo en lugar de amoniaco para la reacción S_N2 con un halogenuro de alquilo primario o secundario. El producto es una alquil azida, que no es nucleofílica, por lo que no ocurre la sobrealquilación. La reducción subsecuente de la alquil

azida con $LiAlH_4$, conduce a la obtención de la amina primaria deseada. Aunque el método funciona bien, las alquil azidas con masa molecular baja son explosivas y deben manejarse con cuidado.

CH_2CH_2Br (anillo bencénico) $\xrightarrow[\text{Etanol}]{NaN_3}$ $CH_2CH_2N{=}\overset{+}{N}{=}\overset{-}{N}$ (anillo bencénico) $\xrightarrow[\text{2. } H_2O]{\text{1. } LiAlH_4\text{, éter}}$ $CH_2CH_2NH_2$ (anillo bencénico)

1-Bromo-2-feniletano — **2-Feniletil azida** — **2-Feniletilamina (89%)**

Otra alternativa para la preparación de una amina primaria a partir de un halogenuro de alquilo es la **síntesis de aminas de Gabriel**, la cual utiliza una alquilación de *ftalimida*. Una **imida** (−CONHCO−) es similar a un β-ceto éster en que el hidrógeno ácido del N−H está flanqueado por dos grupos carbonilo; por lo tanto, las imidas se desprotonan por medio de bases como el KOH, y los aniones obtenidos se alquilan fácilmente en una reacción similar a la síntesis del éster acetoacético **(sección 22.7)**. La hidrólisis básica de la imida *N*-alquilada genera una amina primaria como producto. El paso de hidrólisis de la imida es análogo a la hidrólisis de una amida **(sección 21.7)**.

Ftalimida (:N−H) $\xrightarrow[\text{Etanol}]{KOH}$ (:N:$^-$) $\xrightarrow[\text{DMF}]{R-X}$ (N−R) $\xrightarrow{NaOH,\ H_2O}$ (CO_2^-, CO_2^-) + $R-NH_2$

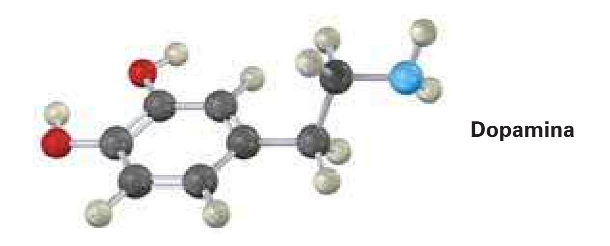
Ftalimida

Problema 24.9

Escriba el mecanismo del último paso en la síntesis de aminas de Gabriel, la hidrólisis promovida por una base de una ftalimida para producir una amina más el ion ftalato.

Problema 24.10

Muestre dos métodos para la síntesis de la dopamina, un neurotransmisor que interviene en la regulación del sistema nervioso central. Utilice cualquier halogenuro de alquilo necesario.



Dopamina

Aminación reductiva de aldehídos y cetonas

Las aminas pueden sintetizarse en un solo paso por el tratamiento de un aldehído o de una cetona con amoniaco o una amina en presencia de un agente reductor, un proceso llamado **aminación reductiva**; por ejemplo, la anfetamina, una estimulante del sistema nervioso central, se prepara comercialmente mediante la aminación reductiva de la fenil-2-propanona con amoniaco, utilizando hidrógeno gaseoso sobre un catalizador de níquel como agente reductor. En el laboratorio, ya sea el $NaBH_4$ o el $NaBH(OAc)_3$ relacionado son de uso general (OAc = acetato).

CH_3 O — NH_3, H_2/Ni (o $NaBH_4$) → CH_3 H NH_2 + H_2O

Fenil-2-propanona **Anfetamina**

La aminación reductiva se efectúa por la ruta que se muestra en la **figura 24.4**. Primero se forma una imina como intermediaria mediante una reacción de adición nucleofílica **(sección 19.8)** y después se reduce el enlace C=N de la imina a la amina así como el enlace C=O de una cetona se puede reducir a un alcohol.

Figura 24.4 | **MECANISMO**

Mecanismo de la aminación reductiva de una cetona para producir una amina. Los detalles del paso de la formación de la imina se mostraron en la figura 19.6 en la página 737.

1 Se adiciona amoniaco al grupo carbonilo de la cetona en una reacción de adición nucleofílica para producir una carbinolamina intermediaria.

2 La carbinolamina pierde agua para dar una imina.

3 La imina se reduce con $NaBH_4$ o H_2/Ni para generar como producto la amina.

El amoniaco, las aminas primarias y las aminas secundarias pueden utilizarse en la reacción de aminación reductiva, produciendo aminas primarias, secundarias y terciarias, respectivamente.

NH_3, $NaBH_4$ → **Amina primaria**; $R''NH_2$, $NaBH_4$ → **Amina secundaria**; R''_2NH, $NaBH_4$ → **Amina terciaria**

Las aminaciones reductivas también ocurren en varias rutas biológicas; por ejemplo en la biosíntesis del aminoácido prolina, el 5-semialdehído glutamato experimenta una formación de imina interna para dar 1-pirrolinio 5-carboxilato, el cual es reducido por la adición nucleofílica de ion hidruro al enlace C=N. El dinucleótido de nicotinamida adenina reducido, NADH, actúa como el agente reductor biológico.

5-Semialdehído glutamato → (H_2O) → **1-Pirrolinio 5-carboxilato** → (NADH → NAD^+) → **Prolina**

Empleo de una reacción de aminación reductiva

Ejemplo resuelto 24.1

¿Cómo podría preparar *N*-metil-2-feniletilamina utilizando una reacción de aminación reductiva?

***N*-Metil-2-feniletilamina** ($NHCH_3$)

Estrategia

Observe la molécula objetivo e identifique los grupos unidos al nitrógeno. Uno de los grupos debe derivarse del componente aldehído o cetona, y el otro debe derivarse del componente amina. En el caso de la *N*-metil-2-feniletilamina, existen dos combinaciones que pueden conducir al producto: fenilacetaldehído más metilamina o formaldehído más 2-feniletilamina. En general, casi siempre es mejor elegir la combinación con el componente amina más sencillo —metilamina en este caso— y utilizar un exceso de esa amina como reactivo.

Solución

CHO + CH_3NH_2 $\xrightarrow{NaBH_4}$ $NHCH_3$ $\xleftarrow{NaBH_4}$ NH_2 + CH_2O

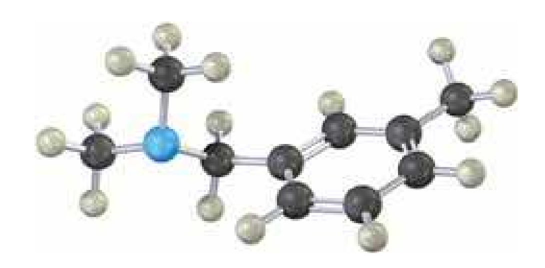
Problema 24.11

¿Cómo podrían prepararse las siguientes aminas utilizando reacciones de aminación reductiva? Muestre todos los precursores, si es posible más de uno.

(a) $CH_3CH_2NHCH(CH_3)CH_3$ **(b)** $NHCH_2CH_3$ **(c)** $NHCH_3$

Problema 24.12

¿Cómo puede preparar la siguiente amina utilizando una reacción de aminación reductiva?



Rearreglos de Hofmann y Curtius

Los derivados de ácidos carboxílicos pueden convertirse en aminas primarias con la pérdida de un átomo de carbono por el **rearreglo de Hofmann** y el **rearreglo de Curtius**. Aunque el rearreglo de Hofmann involucra una amida primaria y el rearreglo de Curtius involucra una azida de acilo, ambos proceden a través de mecanismos similares.

Rearreglo de Hofmann

$RCONH_2$ $\xrightarrow[H_2O]{NaOH,\ Br_2}$ $R{-}NH_2$ + CO_2

Una amida

Rearreglo de Curtius

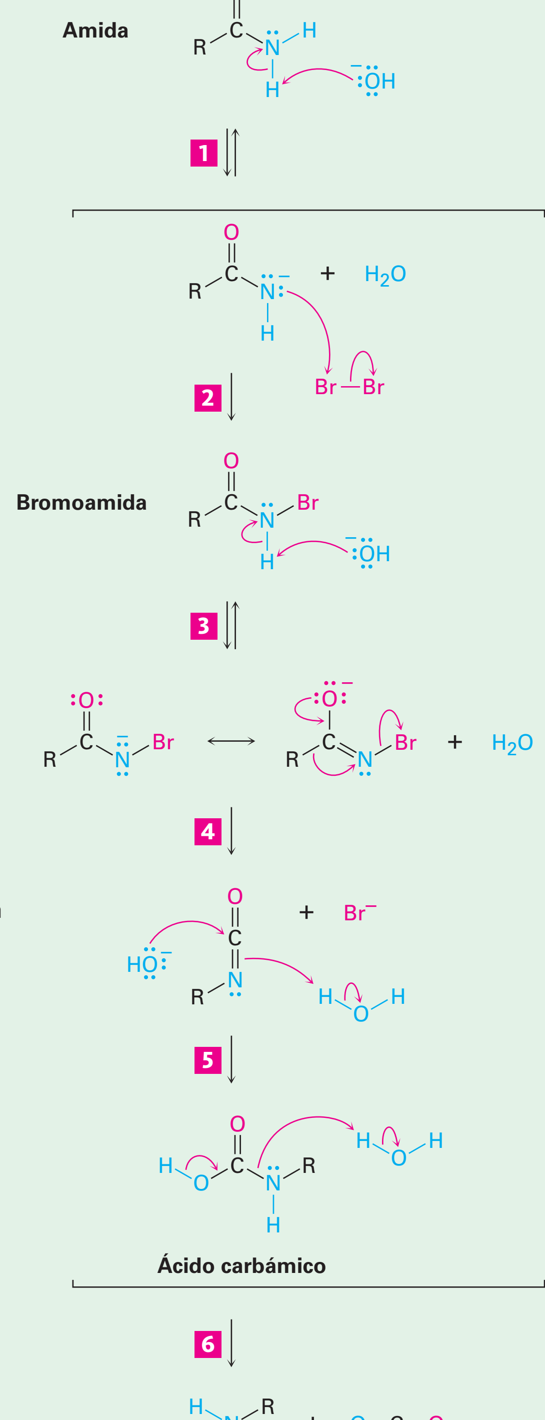
$RCON{=}\overset{+}{N}{=}\overset{-}{N}$ $\xrightarrow[Calor]{H_2O}$ $R{-}NH_2$ + CO_2 + N_2

Una azida de acilo

El rearreglo de Hofmann ocurre cuando una amida primaria, $RCONH_2$, es tratada con Br_2 y una base **(figura 24.5)**. El mecanismo total es largo, pero la mayor parte de los pasos se han visto anteriormente; por tanto, la bromación de una amida en los

Figura 24.5 | **MECANISMO**

Mecanismo del rearreglo de Hofmann de una amida a una amina. Cada paso es análogo a una reacción estudiada anteriormente.



1 La base sustrae un protón N–H ácido, produciendo un anión amida.

2 El anión reacciona con bromo en una reacción de sustitución α para dar una *N*-bromoamida.

3 La sustracción del protón N–H restante por una base da un anión bromoamida estabilizado por resonancia . . .

4 . . . el cual se rearregla cuando el grupo R unido al carbono del grupo carbonilo migra al nitrógeno al mismo tiempo que sale el ion bromuro. Se forma un isocianato.

5 Al isocianato formado en el rearreglo se le adiciona agua en un paso de adición nucleofílica para producir un ácido carbámico.

6 El ácido carbámico pierde espontáneamente CO_2 para dar una amina.

pasos 1 y 2 es análoga a la bromación promovida por una base de un ion enolato de cetona **(sección 22.6)**, y el rearreglo del anión bromoamida en el paso 4 es análogo al rearreglo del carbocatión **(sección 7.11)**. La adición nucleofílica de agua al grupo carbonilo del isocianato en el paso 5 es un proceso típico del grupo carbonilo **(sección 19.4)**, como lo es el paso final (6) de la descarboxilación **(sección 22.7)**.

A pesar de la complejidad mecanística, el rearreglo de Hofmann con frecuencia da rendimientos altos de arilaminas y de alquilaminas; por ejemplo, el fármaco supresor del apetito, fentermina, se prepara comercialmente por el rearreglo de Hofmann de una amida primaria. Se sospecha que el comúnmente conocido *Fen-Phen*, la combinación de la fentermina con otro supresor del apetito, fenfluramina, ocasiona daño al corazón.

O C NH_2 — NaOH, Cl_2 / H_2O → NH_2 + CO_2

2,2-Dimetil-3-fenil-propanamida **Fentermina**

El rearreglo de Curtius, al igual que el rearreglo de Hofmann, involucra la migración de un grupo −R del átomo de carbono del C=O al nitrógeno vecino con la pérdida simultánea de un grupo saliente. La reacción tiene lugar calentando una azida de acilo que es preparada por la sustitución nucleofílica en el grupo acilo de un cloruro de ácido.

R–C(=O)–Cl —NaN_3→ [R–C(=O)–N=N^+=N → O=C=N–R + N_2] —H_2O→ R—NH_2 + CO_2

Cloruro de ácido **Azida de acilo** **Isocianato** **Amina**

Al igual que el rearreglo de Hofmann, el rearreglo de Curtius se utiliza comercialmente con frecuencia; por ejemplo, el fármaco antidepresivo tranilcipromina se prepara por el rearreglo de Curtius del cloruro de 2-fenilciclopropancarbonilo.

H, C(=O)Cl, H — 1. NaN_3 2. Calor 3. H_2O → H, NH_2, H

Cloruro de *trans*-2-fenil-ciclopropancarbonilo **Tranilcipromina**

Empleo de las reacciones de Hofmann y de Curtius

Ejemplo resuelto 24.2

¿Cómo prepararía la *o*-metilbencilamina a partir de un ácido carboxílico, utilizando los rearreglos de Hofmann y de Curtius?

Estrategia

Los rearreglos de Hofmann y de Curtius convierten un derivado de ácido carboxílico —una amida (Hofmann) o un cloruro de ácido (Curtius)— en una amina primaria con la pérdida de un carbono, RCOY → RNH_2. Ambas reacciones comienzan con el mismo ácido carboxílico, el cual puede identificarse reemplazando el grupo $-NH_2$ de la amina producida por el grupo $-CO_2H$. En el ejemplo presente se necesita el ácido *o*-metilfenilacético.

Solución

H H, C, C, OH, O, CH_3 → $SOCl_2$ → H H, C, C, Cl, O, CH_3 → 1. NH_3 2. Br_2, NaOH, H_2O / 1. NaN_3 2. H_2O, calor → H H, C, NH_2, CH_3

Ácido *o*-metilfenilacético **o-Metilbencilamina**

Problema 24.13

¿Cómo podría preparar las siguientes aminas, utilizando rearreglos de Hofmann y de Curtius en un derivado de ácido carboxílico?

(a) $CH_3C(CH_3)_2CH_2CH_2NH_2$

(b) H_3C–C_6H_4–NH_2 (*p*-toluidina)

24.7 Reacciones de aminas

Alquilación y acilación

Ya hemos estudiado dos de las reacciones más generales de las aminas, la alquilación y la acilación. Como vimos anteriormente en este capítulo, las aminas primarias, secundarias y terciarias pueden alquilarse por la reacción con un halogenuro de alquilo primario. Las alquilaciones de las aminas primarias y secundarias son difíciles de controlar y con frecuencia dan mezclas de productos, pero las aminas terciarias se alquilan limpiamente para dar sales de amonio cuaternarias. Las aminas primarias y secundarias (pero no las terciarias) también pueden acilarse por la reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo con un cloruro de ácido o un anhídrido de ácido para producir una amida **(secciones 21.4 y 21.5)**. Note que no ocurre la sobreacilación del nitrógeno debido a que la amida producida es mucho menos nucleofílica y menos reactiva que la amina inicial.

$$RCOCl + NH_3 \xrightarrow[\text{disolvente}]{\text{Piridina}} RCONH_2 + HCl$$

$$RCOCl + R'NH_2 \xrightarrow[\text{disolvente}]{\text{Piridina}} RCONHR' + HCl$$

$$RCOCl + R'_2NH \xrightarrow[\text{disolvente}]{\text{Piridina}} RCONR'_2 + HCl$$

Eliminación de Hofmann

Al igual que los alcoholes, las aminas pueden convertirse en alquenos por una reacción de eliminación; sin embargo, debido a que el ion amiduro, NH_2^-, es un mal grupo saliente, primero debe convertirse en un buen grupo saliente. En la **reacción de eliminación de Hofmann**, se metila por completo una amina por la reacción con exceso de yodometano para producir una sal cuaternaria de amonio, la cual experimenta una eliminación para dar un alqueno al calentarse con una base, típicamente óxido de plata, Ag_2O; por ejemplo, la 1-metilpentilamina se convierte en 1-hexeno.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2CH(NH_2)CH_3 \xrightarrow{\text{Exceso } CH_3I} CH_3CH_2CH_2CH_2CH(\overset{+}{N}(CH_3)_3\ I^-)CH_3 \xrightarrow[H_2O,\ \text{calor}]{Ag_2O} CH_3CH_2CH_2CH_2CH{=}CH_2 + N(CH_3)_3$$

1-Metilpentilamina — **Yoduro de (1-metilpentil)trimetilamonio** — **1-Hexeno (60%)**

El óxido de plata actúa intercambiando el ion yoduro por el ion hidróxido en la sal cuaternaria, por tanto, provee la base necesaria para ocasionar la eliminación. El paso de eliminación real es una reacción E2 **(sección 11.8)** en la que el ion hidróxido elimina un protón al mismo tiempo que sale el átomo de nitrógeno cargado positivamente.

$$HO^- + H{-}C{-}C{-}\overset{+}{N}(CH_3)_3 \xrightarrow[\text{E2}]{\text{Reacción}} C{=}C + H_2O + N(CH_3)_3$$

Sal de amonio cuaternaria — **Alqueno**

A diferencia de lo que ocurre en otras reacciones E2, el principal producto de la eliminación de Hofmann es el alqueno menos sustituido en vez del más sustituido, como se muestra por la reacción de hidróxido de (1-metilbutil) trimetilamonio para dar 1-penteno en lugar del 2-penteno alternativo. La razón de este resultado antiZaitsev es, probablemente, estérica. Debido al gran tamaño del grupo saliente trialquilamina,

la base debe sustraer un hidrógeno de la posición menos impedida y, por tanto, más accesible estéricamente.

H_3C CH_3 ^-OH
H $\overset{+}{N}$—CH_3
CH_3CH_2—C—C—C—H
H H H H

Más impedido, menos accesible

Menos impedido, más accesible

Hidróxido de (1-metilbutil)trimetilamonio

$CH_3CH_2CH_2CH{=}CH_2$ + $CH_3CH_2CH{=}CHCH_3$

1-Penteno (94%) **2-Penteno (6%)**

La reacción de eliminación de Hofmann actualmente no se utiliza con frecuencia en el laboratorio, pero las eliminaciones biológicas análogas ocurren con frecuencia, aunque por lo general con iones amonio protonados en lugar de sales cuaternarias de amonio. Por ejemplo, en la biosíntesis de ácidos nucleicos una sustancia llamada adenilsuccinato experimenta una eliminación de un nitrógeno cargado positivamente para dar fumarato más monofosfato de adenosina.

:B
H H
^-O_2C CO_2^-
H $^+NH_2$
N N N N

NH_2
H
^-O_2C—C=C—CO_2^- + N N N N
H

Adenilsuccinato **Fumarato** **Monofosfato de adenosina**

Predicción del producto de una eliminación de Hofmann

Ejemplo resuelto 24.3

¿Qué producto esperaría de la eliminación de Hofmann de la siguiente amina?

H N CH_2CH_3

Estrategia

La eliminación de Hofmann es una reacción E2 que convierte una amina en un alqueno y ocurre con regioquímica antiZaitsev para formar el enlace doble menos sustituido. Para predecir el producto, observe el reactivo e identifique las posiciones a partir de las cuales podría ocurrir la eliminación (las posiciones del segundo carbono a partir del nitrógeno). Después realice una eliminación utilizando el hidrógeno más accesible; en el ejemplo presente, existen tres posiciones posibles a partir de las cuales podría ocurrir la eliminación —una primaria, una secundaria y una terciaria—. La posición primaria es la más accesible y conduce al alqueno menos sustituido, etileno.

Solución

3° H; H N CH_2CH_3; 1°; H H 2°

1. Exceso CH_3I
2. Ag_2O, H_2O, calor

$N(CH_3)_2$ + $H_2C{=}CH_2$

Problema 24.14

¿Qué productos esperaría de la eliminación de Hofmann de las siguientes aminas? Si se forma más de un producto, indique cuál es el principal.

(a) $CH_3CH_2CH_2CH(NH_2)CH_2CH_2CH_2CH_3$

(b) NH_2 (ciclohexilamina)

(c) $CH_3CH_2CH_2CH(NH_2)CH_2CH_2CH_3$

(d) $NHCH_2CH_3$ (N-etilciclohexilamina)

Problema 24.15

¿Qué producto esperaría de la eliminación de Hofmann de una amina heterocíclica como la piperidina? Escriba todos los pasos.

Piperidina

24.8 Reacciones de arilaminas

Sustitución electrofílica aromática

Un grupo amino es un activante fuerte, que orienta a las posiciones orto y para en las reacciones de sustitución electrofílica aromática **(sección 16.5)**. Esta alta reactividad de los amino bencenos sustituidos en ocasiones se puede convertir en una desventaja debido a que con frecuencia dificulta prevenir la polisustitución; por ejemplo, la reacción de la anilina con Br_2 tiene lugar rápidamente y genera el producto 2,4,6-tri-

bromado. El grupo amino es un activante tan fuerte que no es posible detener la reacción en la etapa del producto monobromado.

NH_2 —($3\ Br_2$, H_2O)→ NH_2, Br, Br, Br

Anilina **2,4,6-Tribromoanilina (100%)**

Otra desventaja respecto al uso de los bencenos sustituidos con grupos amino en las reacciones de sustitución electrofílica aromática es que las reacciones de Friedel-Crafts no son exitosas **(sección 16.3)**. El grupo amino forma un complejo ácido-base con el catalizador $AlCl_3$, el cual previene que ocurra la reacción posterior; sin embargo, ambas desventajas pueden superarse realizando las reacciones de sustitución electrofílica aromática en la *amida* correspondiente en lugar de la amina libre.

Como vimos en la **sección 21.5**, el tratamiento de una amina con anhídrido acético produce la acetil amida correspondiente, o acetamida. Aunque los sustituyentes amido (−NHCOR) siguen siendo activantes y orientadores orto, para, son activantes menos fuertes y menos básicos que los grupos amino debido a que el par de electrones no enlazado del nitrógeno está deslocalizado por el grupo carbonilo vecino. Como resultado, la bromación de una *N*-arilamida ocurre limpiamente para dar un producto monobromado, y la hidrólisis con una base acuosa da la amina libre; por ejemplo, la *p*-toluidina (4-metilanilina) puede acetilarse, bromarse e hidrolizarse para producir 2-bromo-4-metilanilina. No se obtiene ningún producto 2,6-dibromado.

NH_2, CH_3 —($(CH_3CO)_2O$, Piridina)→ H, N, C, O, CH_3, CH_3 —(Br_2)→ H, N, C, O, CH_3, Br, CH_3 —(NaOH, H_2O)→ NH_2, Br, CH_3 + $CH_3CO_2^-$

***p*-Toluidina** **2-Bromo-4-metil-anilina (79%)**

Las alquilaciones y las acilaciones de Friedel-Crafts de las *N*-arilamidas también proceden normalmente; por ejemplo, la benzoilación de la acetanilida (*N*-acetilanilina) en las condiciones de Friedel-Crafts da 4-aminobenzofenona con rendimiento de 80% después de la hidrólisis.

NH_2 —($(CH_3CO)_2O$, Piridina)→ H, N, C, O, CH_3 —(C_6H_5COCl, $AlCl_3$)→ H, N, C, O, CH_3, O, C —(NaOH, H_2O)→ NH_2, O, C

Anilina **4-Aminobenzofenona (80%)**

La modulación de la reactividad de un benceno aminosustituido mediante la formación de una amida es una estrategia útil que permite realizar muchos tipos de sustituciones electrofílicas aromáticas que de otra manera serían imposibles. Un buen ejemplo es la preparación de los fármacos llamados sulfa, como la sulfanilamida.

Los fármacos sulfa estaban entre los primeros agentes farmacéuticos que se utilizaron clínicamente contra las infecciones bacterianas. Aunque han sido ampliamente reemplazados por antibióticos más seguros y potentes, a los fármacos sulfa se les acreditó haber salvado la vida de miles de heridos durante la Segunda Guerra Mundial y siguen prescribiéndose para infecciones del tracto urinario. Se preparan por la clorosulfonación de la acetanilida, seguida por la reacción del cloruro de *p*-(*N*-acetilamino) bencensulfonilo con amoniaco o alguna otra amina para dar una sulfonamida. La hidrólisis de la amida produce el fármaco sulfa; nótese que esta hidrólisis de amidas puede realizarse en la presencia del grupo sulfonamida debido a que las sulfonamidas se hidrolizan muy lentamente.

H_3C–C(=O)–N(H)–C_6H_5 → ($HOSO_2Cl$) → H_3C–C(=O)–N(H)–C_6H_4–SO_2Cl → (NH_3) → H_3C–C(=O)–N(H)–C_6H_4–SO_2NH_2 → (NaOH, H_2O) → H_2N–C_6H_4–SO_2NH_2

Acetanilida

Sulfanilamida (un fármaco sulfa)

Problema 24.16

Proponga una síntesis del fármaco sulfatiazol a partir del benceno y de cualquier amina necesaria.

H_2N–C_6H_4–SO_2–N(H)–(2-tiazolilo)

Sulfatiazol

Problema 24.17

Proponga la síntesis de los siguientes compuestos a partir del benceno:

(a) *N*,*N*-Dimetilanilina **(b)** *p*-Cloroanilina

(c) *m*-Cloroanilina **(d)** 2,4-Dimetilanilina

Sales de diazonio: la reacción de Sandmeyer

Las arilaminas primarias reaccionan con ácido nitroso, HNO_2, para producir sales de *arendiazonio* estables, $Ar-\overset{+}{N}\equiv N\ X^-$, un proceso llamado reacción de *diazoación*. Las alquilaminas también reaccionan con ácido nitroso, pero los productos alcandiazonio de estas reacciones son tan reactivos que no pueden aislarse. En lugar de ello, pierden

nitrógeno instantáneamente para producir carbocationes; la pérdida análoga de N_2 de un ion arendiazonio para producir un catión arilo es desfavorecida por la inestabilidad del catión.

$$C_6H_5NH_2 + HNO_2 + H_2SO_4 \longrightarrow C_6H_5\overset{+}{N}{\equiv}N \; HSO_4^- + 2\; H_2O$$

Las sales de arendiazonio son extremadamente útiles debido a que el grupo diazonio (N_2) puede reemplazarse por un nucleófilo en una reacción de sustitución.

$$C_6H_5\overset{+}{N}{\equiv}N \; HSO_4^- + :Nu^- \longrightarrow C_6H_5Nu + N_2$$

Muchos nucleófilos distintos —halogenuro, hidruro, cianuro e hidróxido, entre otros— reaccionan con sales de arendiazonio y producen muchos tipos diferentes de bencenos sustituidos. La secuencia total de (1) nitración, (2) reducción, (3) diazoación y (4) sustitución nucleofílica es quizás el método más versátil de sustitución aromática.

Los cloruros y bromuros de arilo se preparan por la reacción de una sal de arendiazonio con el halogenuro de cobre(I) correspondiente, CuX, un proceso llamado **reacción de Sandmeyer**. Los yoduros de arilo pueden prepararse por la reacción directa con NaI sin utilizar una sal de cobre(I); por lo general, los rendimientos caen entre 60 y 80%.

$$H_3C\text{-}C_6H_4\text{-}NH_2 \xrightarrow[H_2SO_4]{HNO_2} \left[H_3C\text{-}C_6H_4\text{-}\overset{+}{N}{\equiv}N \; HSO_4^-\right] \xrightarrow[CuBr]{HBr} H_3C\text{-}C_6H_4\text{-}Br$$

***p*-Metilanilina** → ***p*-Bromotolueno (73%)**

$$C_6H_5NH_2 \xrightarrow[H_2SO_4]{HNO_2} \left[C_6H_5\overset{+}{N}{\equiv}N \; HSO_4^-\right] \xrightarrow{NaI} C_6H_5I$$

Anilina → **Yodobenceno (67%)**

El tratamiento similar de una sal de arendiazonio con CuCN produce el nitrilo, ArCN, el cual puede convertirse posteriormente en otros grupos funcionales como el grupo carboxilo; por ejemplo, la reacción de Sandmeyer del bisulfato de *o*-metilbencendiazonio con CuCN produce *o*-metilbenzonitrilo, el cual puede hidrolizarse para dar ácido *o*-metilbenzoico. Este producto no puede prepararse a partir del *o*-xileno por la ruta usual de oxidación de una cadena lateral debido a que los dos grupos metilo serían oxidados.

$$o\text{-}CH_3C_6H_4NH_2 \xrightarrow[H_2SO_4]{HNO_2} o\text{-}CH_3C_6H_4\overset{+}{N}{\equiv}N \; HSO_4^- \xrightarrow[CuCN]{KCN} o\text{-}CH_3C_6H_4C{\equiv}N \xrightarrow{H_3O^+} o\text{-}CH_3C_6H_4CO_2H$$

***o*-Metilanilina** → **Bisulfato de *o*-metilbencendiazonio** → ***o*-Metilbenzonitrilo** → **Ácido *o*-metilbenzoico**

El grupo diazonio también puede reemplazarse por −OH para producir un fenol y por −H para producir un areno. Un fenol se prepara por la reacción de la sal de arendiazonio con óxido de cobre(I) en una disolución acuosa de nitrato de cobre(II), una reacción que es especialmente útil debido a que existen pocos métodos generales para introducir un grupo −OH en un anillo aromático.

***p*-Metilanilina (*p*-Toluidina)**

***p*-Cresol (93%)**

La reducción de una sal de diazonio para dar un areno ocurre en el tratamiento con ácido hipofosforoso, H_3PO_2. La reacción se utiliza principalmente cuando existe la necesidad de introducir temporalmente un sustituyente amino en un anillo para tomar ventaja de su efecto orientador; por ejemplo, suponga que necesita preparar 3,5-dibromotolueno. El producto no puede prepararse por la bromación directa del tolueno debido a que la reacción ocurriría en las posiciones 2 y 4; sin embargo, comenzando con *p*-metilanilina (*p*-toluidina), la dibromación ocurre en posición orto al sustituyente amino poderosamente orientador y la diazoación seguida por el tratamiento con H_3PO_2 genera el producto deseado.

***p*-Metilanilina**

3,5-Dibromotolueno

Tolueno

2,4-Dibromotolueno

Mecanísticamente, estas reacciones de reemplazo del diazonio ocurren a través de un mecanismo por radicales en lugar de uno polar; por ejemplo, en la presencia de un compuesto de cobre(I), se piensa que primero el ion arendiazonio se convierte en un radical arilo más cobre(II), seguido por la reacción subsecuente para dar el producto más el catalizador regenerado de cobre(I).

Compuesto de diazonio

Radical arilo

Empleo de las reacciones de reemplazo de diazonio

Ejemplo resuelto 24.4

¿Cómo prepararía *m*-hidroxiacetofenona a partir de benceno, utilizando en su esquema una reacción de reemplazo de diazonio?

HO, C, O, CH_3 **m-Hidroxiacetofenona**

Estrategia

Como siempre, las síntesis orgánicas se planean trabajando hacia atrás a partir del producto final, un paso a la vez. Primero, identifique los grupos funcionales en el producto y recuerde cómo pueden sintetizarse estos grupos. La *m*-hidroxiacetofenona tiene un grupo −OH y un grupo $-COCH_3$ en una relación meta en el anillo de benceno; por lo general, un grupo hidroxilo se introduce en un anillo aromático por una secuencia de cuatro pasos: nitración, reducción, diazoación y reemplazo del diazonio. Se introduce un grupo acetilo por una reacción de acilación de Friedel-Crafts.

Después, pregúntese cuál podría ser un precursor intermediario del objetivo. Dado que un grupo acetilo es un orientador meta mientras que un grupo hidroxilo es un orientador orto y para, la acetofenona podría ser un precursor de la *m*-hidroxiacetofenona. A su vez, el benceno es un precursor de la acetofenona.

Solución

CH_3COCl / $AlCl_3$

O, C, CH_3

1. HNO_3, H_2SO_4
2. $SnCl_2$, H_3O^+
3. HNO_2, H_2SO_4
4. Cu_2O, $Cu(NO_3)_2$, H_2O

HO, O, C, CH_3

Benceno **Acetofenona** ***m*-Hidroxiacetofenona**

Problema 24.18

¿Cómo prepararía los siguientes compuestos a partir del benceno, utilizando en su esquema una reacción de reemplazo del diazonio?

(a) Ácido *p*-bromobenzoico **(b)** Ácido *m*-bromobenzoico **(c)** *m*-Bromoclorobenceno
(d) Ácido *p*-metilbenzoico **(e)** 1,2,4-Tribromobenceno

Reacciones de acoplamiento del diazonio

Las sales de arenodiazonio experimentan una reacción de acoplamiento con anillos aromáticos activados como fenoles y arilaminas para producir **compuestos azo**, **Ar−N=N−Ar′**, de colores brillantes.

$\overset{+}{N}\equiv N$ HSO_4^- + Ÿ ⟶ N=N, Ÿ

Un compuesto azo

donde Y = −OH o $-NR_2$

Las reacciones de acoplamiento del diazonio son sustituciones electrofílicas aromáticas típicas en las que el ion diazonio cargado positivamente es el electrófilo que reacciona con el anillo rico en electrones de un fenol o de una arilamina. La reacción ocurre por lo general en la posición para.

Bisulfato de bencendiazonio + **Fenol** → **p-Hidroxiazobenceno (cristales anaranjados, pf 152 °C)**

Los productos acoplados azo se utilizan ampliamente como colorantes para telas debido a que su sistema de electrones π conjugado extendido ocasiona que absorban en la región visible del espectro electromagnético **(sección 14.9)**; por ejemplo, el *p*-(dimetilamino)azobenceno es un compuesto amarillo brillante que fue utilizado alguna vez como agente colorante en la margarina.

Bisulfato de bencendiazonio + ***N,N*-Dimetilanilina** → ***p*-(Dimetilamino)azobenceno (cristales amarillos, pf 127 °C)**

Problema 24.19

Proponga una síntesis del *p*-(dimetilamino)azobenceno a partir del benceno como su única materia prima orgánica.

24.9 Aminas heterocíclicas

Como se señaló en la **sección 15.5** en relación con un análisis de la aromaticidad, un *heterociclo* es un compuesto orgánico cíclico que contiene átomos de dos o más elementos en su anillo. Las aminas heterocíclicas son particularmente comunes y

tienen muchas propiedades biológicas importantes. Son ejemplos el fosfato de piridoxal, una coenzima; el sildenafil (Viagra), un producto farmacéutico bien conocido, y el hemo, el transportador del oxígeno en la sangre.

Fosfato de piridoxal (una coenzima)

Sildenafil (Viagra)

Hemo

La mayor parte de los heterociclos tienen la misma química que sus contrapartes de cadena abierta; las lactonas y los ésteres acíclicos se comportan de forma similar, las lactamas y las amidas acíclicas se comportan de forma parecida, y los éteres cíclicos y acíclicos se comportan de manera semejante; sin embargo, en ciertos casos, particularmente cuando el anillo es insaturado, los heterociclos tienen propiedades únicas e interesantes.

Pirrol e imidazol

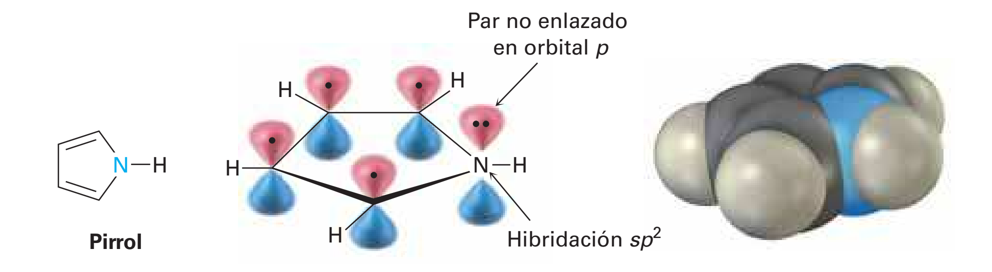
El pirrol, la amina heterocíclica insaturada de cinco miembros más sencilla, se obtiene comercialmente por el tratamiento de furano con amoniaco sobre un catalizador de alúmina a 400 °C. El furano, el análogo que contiene oxígeno del pirrol, se obtiene por la deshidratación catalizada por un ácido de los azúcares de cinco carbonos encontrados en las vainas de la avena y en las mazorcas.

NH_3, H_2O / Al_2O_3, 400 °C

Furano **Pirrol**

Aunque el pirrol parece ser una amina y un dieno conjugado, sus propiedades químicas no son consistentes con alguna de estas características estructurales. A diferencia de la mayor parte de las otras aminas, el pirrol no es básico —el pK_a del ion pirrolinio es de 0.4; a diferencia de la mayor parte de los otros dienos, el pirrol experimenta reacciones de sustitución electrofílica en lugar de reacciones de adición. La razón para estas propiedades, como notó anteriormente en la **sección 15.5**, es que el pirrol tiene

seis electrones π y es aromático. Cada uno de los cuatro carbonos contribuye con un electrón π y el nitrógeno con hibridación sp^2 contribuye con dos más de su par no enlazado.



Seis electrones π

Debido a que el par no enlazado de electrones del nitrógeno es una parte del sexteto aromático, la protonación del nitrógeno destruiría la aromaticidad del anillo; por lo tanto, el átomo de nitrógeno en el pirrol es menos rico en electrones, menos básico y menos nucleofílico que el nitrógeno en una amina alifática. Por el mismo indicio, los átomos de carbono del pirrol son más ricos en electrones y más nucleofílicos que los carbonos del enlace doble típicos; por tanto, el anillo de pirrol es reactivo hacia los electrófilos, de la misma manera que lo son las enaminas **(sección 23.11)**. Los mapas de potencial electrostático muestran cómo el nitrógeno del pirrol es pobre en electrones (menos rojo) comparado con el nitrógeno en su contraparte saturada pirrolidina, mientras que los átomos de carbono del pirrol son ricos en electrones (más rojos) comparados con los carbonos en el 1,3-ciclopentadieno.

La química del pirrol es similar a la de los anillos de benceno activados; sin embargo, en general los heterociclos son más reactivos hacia los electrófilos que los anillos de benceno y con frecuencia son necesarias temperaturas bajas para controlar las reacciones. La halogenación, la nitración, la sulfonación y la acilación de Friedel-Crafts pueden lograrse. Por ejemplo:

Pirrol $\xrightarrow[0\ °C]{Br_2}$ 2-Bromopirrol (92%) + HBr

Pirrol **2-Bromopirrol (92%)**

Las sustituciones electrofílicas ocurren normalmente en el C2, la posición junto al nitrógeno, debido a que la reacción en esta posición conduce a un catión intermediario más estable que tiene tres formas resonantes, mientras que la reacción en el C3 da un catión menos estable con sólo dos formas resonantes **(figura 24.6)**.

2-Nitropirrol

3-Nitropirrol
(No se forma)

Figura 24.6 Nitración electrofílica de pirrol. El intermediario producido por la reacción en el C2 es más estable que el producido por la reacción en el C3.

Otras aminas heterocíclicas comunes de cinco miembros incluyen el imidazol y el tiazol. El imidazol, un constituyente del aminoácido histidina, tiene dos nitrógenos, de los cuales sólo uno es básico. El tiazol, el sistema de anillo de cinco miembros en el que se basa la estructura de la tiamina (vitamina B_1), también contiene un nitrógeno básico que se alquila en la tiamina para formar un ion amonio cuaternario.

pK_a = 6.95

Imidazol

pK_a = 6.00

Histidina

pK_a = 2.44

Tiazol

Tiamina
(vitamina B_1)

Problema 24.20
Dibuje una imagen de los orbitales en el tiazol. Suponga que los átomos de nitrógeno y de azufre tienen hibridación sp^2, y muestre los orbitales que ocupan los pares de electrones no enlazados.

Problema 24.21

¿Cuál es el porcentaje de protonación del átomo de nitrógeno del imidazol en la histidina a un pH fisiológico de 7.3? **(Véase la sección 24.5.)**

Piridina y pirimidina

La piridina es un análogo heterocíclico del benceno que contiene nitrógeno. Al igual que el benceno, la piridina es una molécula aromática plana, con ángulos de enlace de 120° y longitudes del enlace C−C de 139 pm, valor intermedio entre los enlaces dobles y sencillos típicos. Los cinco átomos de carbono y el átomo de nitrógeno con hibridación sp^2 contribuyen cada uno con un electrón π al sexteto aromático y el par de electrones no enlazado ocupa un orbital sp^2 en el plano del anillo **(sección 15.5)**.

Como se muestra en la tabla 24.1, la piridina (pK_a = 5.25) es una base más fuerte que el pirrol pero una base más débil que las alquilaminas. La basicidad disminuida de la piridina comparada con una alquilamina se debe al hecho de que los electrones del par no enlazado en el nitrógeno de la piridina están en un orbital sp^2, mientras que aquellos en un nitrógeno de alquilamina están en un orbital sp^3. Debido a que los orbitales *s* tienen su densidad electrónica máxima en el núcleo pero los orbitales *p* tienen un nodo en el núcleo, los electrones en un orbital con más carácter *s* están más estrechamente sujetos al núcleo cargado positivamente y menos disponibles para el enlace. Como resultado, el átomo de nitrógeno con hibridación sp^2 (33% de carácter *s*) en la piridina es menos básico que el nitrógeno con hibridación sp^3 en una alquilamina (25% de carácter *s*).

Piridina

A diferencia del benceno, la piridina experimenta con gran dificultad reacciones de sustitución electrofílica aromática. La halogenación puede realizarse en condiciones drásticas, pero la nitración ocurre con rendimiento muy bajo y las reacciones de Friedel-Crafts no son exitosas. Las reacciones dan generalmente el producto 3-sustituido.

Piridina **3-Bromopiridina (30%)**

La baja reactividad de la piridina hacia la sustitución electrofílica aromática es ocasionada por una combinación de factores. Uno es que la complejación ácido base entre el átomo de nitrógeno básico del anillo y el electrófilo entrante coloca una carga positiva en el anillo, por lo que lo desactiva. Igualmente importante es que la densidad electrónica del anillo es disminuida por el efecto inductivo atractor de electrones del átomo de nitrógeno electronegativo; por tanto, la piridina tiene un momento dipolar sustancial (μ = 2.26 D), con los carbonos del anillo actuando como el extremo positivo

del dipolo. Por lo tanto, es difícil la reacción de un electrófilo con los átomos de carbono polarizados positivamente.

μ = 2.26 D

Además de la piridina, la pirimidina, diamina de seis miembros, también se encuentra comúnmente en moléculas biológicas, particularmente como un constituyente de los ácidos nucleicos. Con un pK_a de 1.3, la pirimidina es sustancialmente menos básica que la piridina debido al efecto inductivo del segundo nitrógeno.

Pirimidina
pK_a = 1.3

Problema 24.22

Las reacciones de sustitución electrofílica aromática de la piridina ocurren generalmente en C3. Dibuje los carbocationes intermediarios que resultan de la reacción de un electrófilo en C2, C3 y C4, y explique el resultado observado.

Heterociclos policíclicos

Como vimos en la **sección 15.6**, la quinolina, la isoquinolina, el indol y la purina son heterociclos policíclicos comunes. Los primeros tres contienen un anillo de benceno y un anillo aromático heterocíclico, mientras que la purina contiene dos anillos heterocíclicos unidos entre sí. Los cuatro sistemas de anillos se encuentran comúnmente en la naturaleza y varios compuestos con estos anillos tienen actividad fisiológica pronunciada; por ejemplo, el alcaloide de la quinolina, la quinina, se utiliza ampliamente como un fármaco antipalúdico, el triptófano es un aminoácido común, y la purina adenina es un constituyente de los ácidos nucleicos.

Quinolina **Isoquinolina** **Indol** **Purina**

Quinina (antipalúdico) **Triptófano (aminoácido)** **Adenina (constituyente del ADN)**

La química de estos heterociclos policíclicos es precisamente la que podría esperarse a partir del conocimiento de los heterociclos más sencillos piridina y pirrol. La quinolina y la isoquinolina tienen átomos de nitrógeno básicos parecidos a los de la piridina y experimentan sustituciones electrofílicas. Al igual que con la piridina, tanto la quinolina como la isoquinolina son menos reactivos con la sustitución electrofílica del benceno por un átomo electronegativo que atrae electrones del anillo. La reacción ocurre en el anillo de benceno en lugar de en el anillo de la piridina y se obtiene una mezcla de productos de sustitución.

Quinolina $\xrightarrow[H_2SO_4]{Br_2}$ 5-Bromoquinolina + 8-Bromoquinolina + HBr

Una relación 51:49

Isoquinolina $\xrightarrow[H_2SO_4,\ 0\ °C]{HNO_3}$ 5-Nitroisoquinolina + 8-Nitroisoquinolina + H_2O

Una relación 90:10

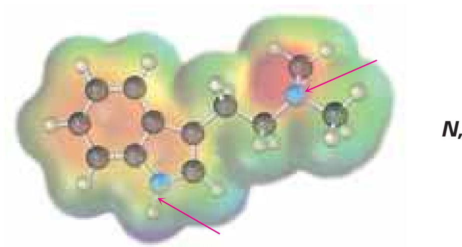
El indol tiene un nitrógeno no básico parecido al del pirrol y experimenta la sustitución electrofílica más fácilmente que el benceno. La sustitución ocurre en el C3 del anillo rico en electrones del pirrol, en lugar de en el anillo de benceno.

Indol $\xrightarrow[Dioxane,\ 0\ °C]{Br_2}$ 3-Bromoindol + HBr

La purina tiene tres nitrógenos básicos parecidos a los de la piridina con los electrones del par no enlazado en orbitales sp^2 en el plano del anillo. El nitrógeno de la purina restante no es básico y parecido al del pirrol, con sus electrones del par no enlazado como parte del sistema electrónico π aromático.

Purina

Problema 24.23
¿Cuál átomo de nitrógeno es más básico en el alcaloide de indol alucinógeno *N*,*N*-dimetiltriptamina? Explique.



***N*,*N*-Dimetiltriptamina**

Problema 24.24
El indol reacciona con electrófilos en C3 en lugar de en C2. Dibuje las formas resonantes de los cationes intermediarios que se obtienen de la reacción en C2 y en C3, y explique los resultados observados.

24.10 Espectroscopía de las aminas

Espectroscopía infrarroja

Las aminas primarias y secundarias pueden identificarse por una absorción de estiramiento del N—H característica en el intervalo de 3300 a 3500 cm^{-1} del espectro IR. Los alcoholes también absorben en este intervalo **(sección 17.11)**, pero las bandas de absorción de las aminas son por lo general más definidas y menos intensas que las bandas del hidroxilo. Las aminas primarias muestran un par de bandas cerca de 3350 a 3450 cm^{-1} y las aminas secundarias muestran una sola banda a 3350 cm^{-1}. Las aminas terciarias no tienen absorción en esta región debido a que no tienen enlaces N—H; en la **figura 24.7** se muestra un espectro IR de la ciclohexilamina.

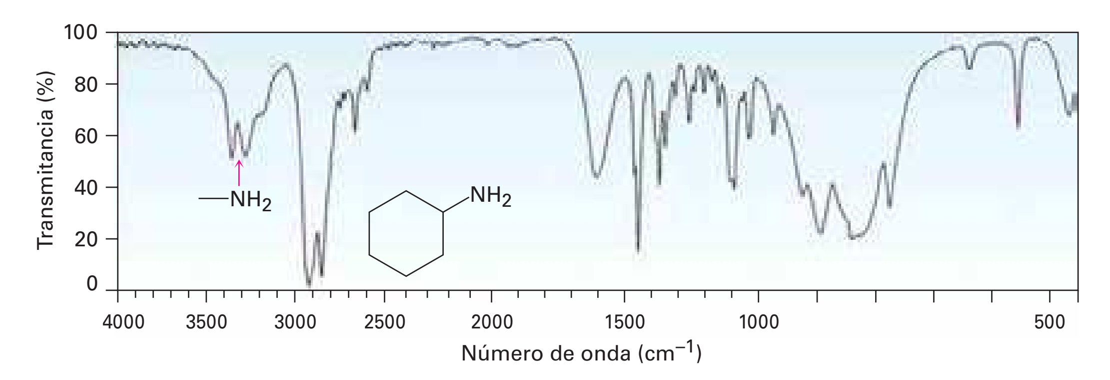


Figura 24.7 Espectro IR de la ciclohexilamina.

Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

Las aminas son difíciles de identificar solamente por la espectroscopía de ^{1}H-RMN debido a que los hidrógenos del N—H tienden a aparecer como señales amplias sin un corte claro en el acoplamiento con los hidrógenos de los C—H vecinos. Como con las absorciones O—H **(sección 17.11)**, las absorciones N—H de las aminas pueden

aparecer sobre un intervalo amplio y se identifican mejor añadiendo una pequeña cantidad de D_2O al tubo de la muestra. Ocurre el intercambio de N—D por N—H y la señal N—H desaparece del espectro de RMN.

$$\text{N—H} \overset{D_2O}{\rightleftharpoons} \text{N—D} + \text{HDO}$$

Los hidrógenos en el carbono junto al nitrógeno están desprotegidos debido al efecto atractor de electrones del nitrógeno y, por lo tanto, absorben en un campo menor que los hidrógenos de los alcanos. Los grupos *N*-metilo se distinguen particularmente debido a que absorben como un singulete bien definido de tres protones en 2.2 a 2.6 δ. Esta resonancia del *N*-metilo en 2.42 δ se ve fácilmente en el espectro de ^{1}H-RMN de la *N*-metilciclohexilamina **(figura 24.8)**.

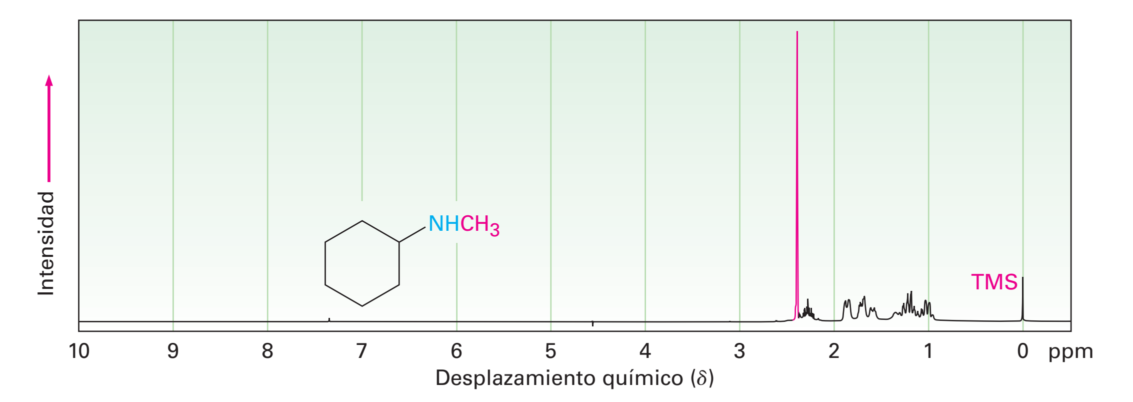


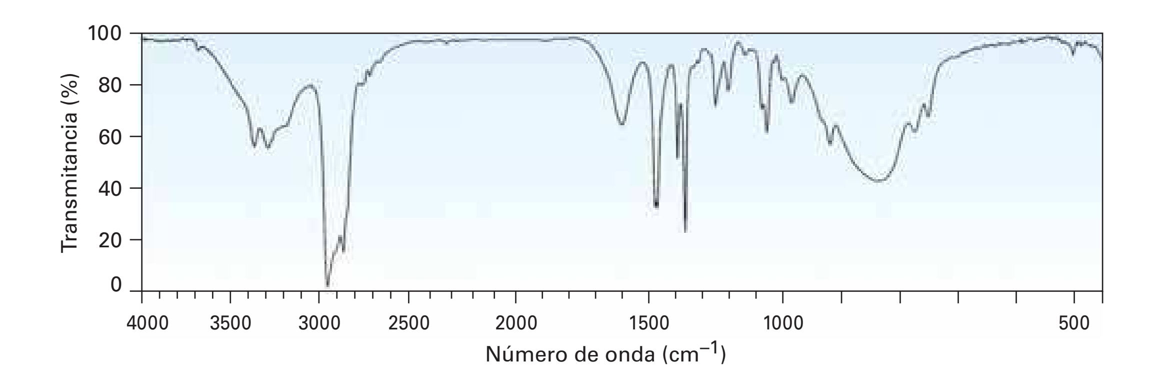
Figura 24.8 Espectro de ^{1}H-RMN de la *N*-metilciclohexilamina.

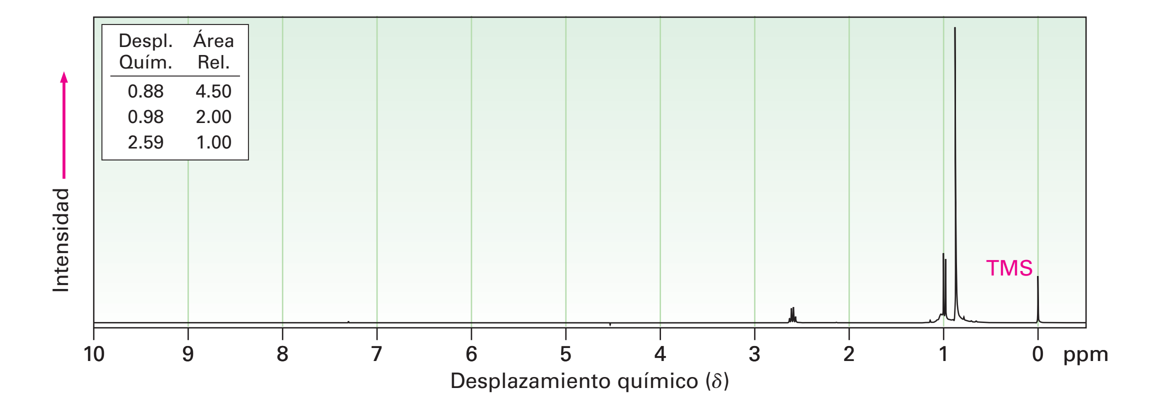
Los carbonos junto a los nitrógenos de la amina están ligeramente desprotegidos en el espectro de ^{13}C-RMN y absorben cerca de 20 δ hacia campo bajo de donde absorberían en un alcano de estructura similar; por ejemplo, en la *N*-metilciclohexilamina el carbono del anillo al cual está unido el nitrógeno absorbe en una posición 24 δ menor que la de cualquier otro carbono del anillo.

H
33.4
33.3
N
25.2
CH_3
26.5
58.7

Problema 24.25

El compuesto **A**, $C_6H_{12}O$, tiene una absorción IR en 1715 cm^{-1} y da el compuesto **B**, $C_6H_{15}N$, cuando se trata con amoniaco y $NaBH_4$. Se muestran los espectros de IR y de ^{1}H-RMN de **B**. ¿Cuáles son las estructuras de **A** y **B**?





Espectrometría de masas

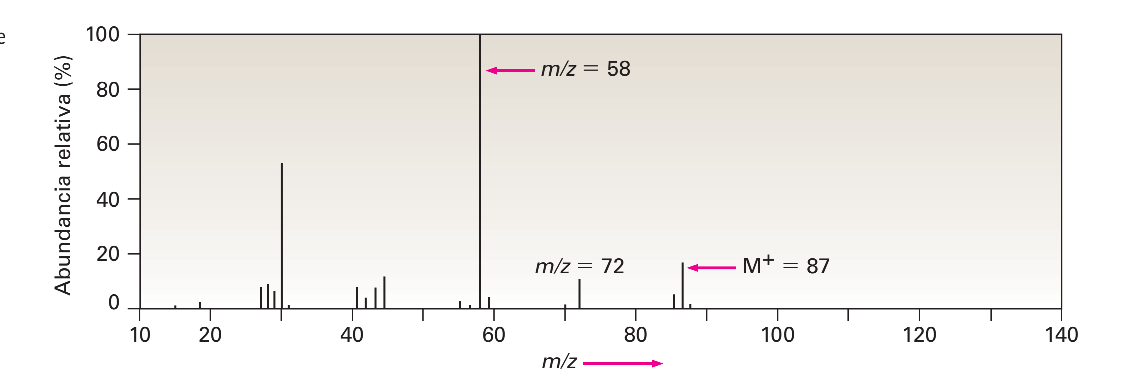
La *regla del nitrógeno* de la espectrometría de masas dice que un compuesto con un número impar de átomos de nitrógeno tiene una masa molecular de número impar; por lo tanto, la presencia de un nitrógeno en una molécula se detecta simplemente observando su espectro de masas. Un ion molecular de número impar significa por lo general que el compuesto desconocido tiene uno o tres átomos de nitrógeno, un ion molecular de número par significa por lo general que un compuesto no tiene ningún átomo de nitrógeno o tiene dos átomos de nitrógeno. La lógica detrás de la regla deriva del hecho de que el nitrógeno es trivalente, por lo tanto, requiere un número impar de átomos de hidrógeno; por ejemplo, la morfina tiene la fórmula $C_{17}H_{19}NO_3$ y una masa molecular de 285 uma.

Las alquilaminas experimentan una ruptura α característica en el espectrómetro de masas, similar a la ruptura observada para los alcoholes **(sección 17.11)**. Se rompe el enlace C—C más cercano al átomo de nitrógeno, produciendo un radical alquilo y un catión que contiene nitrógeno estabilizado por resonancia.

$$\left[RCH_2 - C(-NR_2) \right]^{+\cdot} \xrightarrow{\text{Ruptura alfa}} RCH_2\cdot \; + \; \left[{:}NR_2{-}C^{+} \longleftrightarrow {}^{+}NR_2{=}C \right]$$

Como ejemplo, el espectro de masas de la *N*-etilpropilamina mostrado en la **figura 24.9** tiene picos en $m/z = 58$ y $m/z = 72$, que corresponden a los dos modos posibles de la ruptura α.

Figura 24.9 Espectro de masas de la *N*-etilpropilamina. Los dos modos posibles de la ruptura α conducen a los fragmentos iónicos observados en $m/z = 58$ y $m/z = 72$.



$[CH_3\text{-}CH_2\text{—}NH\text{—}CH_2\text{-}CH_2CH_3]^{+\cdot}$ **m/z = 87**

Ruptura alfa

$\cdot CH_3 + H_2C{=}\overset{+}{N}H\text{—}CH_2CH_2CH_3$ **m/z = 72**

$CH_3CH_2\text{—}\overset{+}{N}H{=}CH_2 + \cdot CH_2CH_3$ **m/z = 58**

Química verde II: líquidos iónicos

| UNA MIRADA MÁS PROFUNDA

Sí, este líquido en realidad consiste de una sustancia iónica en lugar de una sustancia molecular.

¿Líquidos hechos de iones? Por lo general cuando pensamos en los compuestos iónicos, pensamos en sólidos con puntos de fusión elevados: cloruro de sodio, sulfato de magnesio, carbonato de litio y así sucesivamente. Pero sí, también existen compuestos iónicos que son líquidos a temperatura ambiente, y están ganando importancia como disolventes en reacciones, particularmente para el uso en procesos de química verde (véase *Una mirada más profunda* del capítulo 11). Se conocen más de 1500 líquidos iónicos y alrededor de 500 están disponibles comercialmente.

Los líquidos iónicos se han conocido desde hace casi un siglo; el primero en descubrirse fue el nitrato de etilamonio, $CH_3CH_2NH_3 + NO_3^-$, con un punto de fusión de 12 °C; sin embargo, la mayor parte de los líquidos iónicos generalmente utilizados ahora son sales en las que el catión es asimétrico y en las que uno o ambos de los iones son voluminosos por lo que la carga está dispersa sobre un gran volumen. Ambos factores minimizan la energía de red cristalina y desfavorecen la formación del sólido. Los cationes típicos son iones amonio cuaternarios de aminas heterocíclicas: iones 1,3-dialquilimidazolio, iones *N*-alquilpiridinio o iones *N*-alquilpiridinio sustituidos en el anillo.

[R = $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$]

Iones 1,3-dialquilimidazolio

[R = $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$]

Iones *N*-alquilpiridinio

(continúa)

(continuación)

Los aniones son tan variados como los cationes. El hexafluorofosfato, el tetrafluoroborato, los sulfatos de alquilo, los trifluorometanosulfonatos (triflatos) y los halogenuros son algunas posibilidades de aniones.

Cl^-, Br^-, I^-

Hexafluoro-fosfato **Tetrafluoro-borato** **Sulfato de metilo** **Trifluorometano-sulfonato** **Halogenuro**

Los líquidos iónicos tienen varias características importantes que los hacen atractivos para su uso como disolventes, particularmente en química verde y como químicos especializados en aplicaciones como aditivos para pintura y refrigerantes:

- Disuelven compuestos orgánicos polares y no polares, dan concentraciones altas del soluto y, por tanto, minimizan la cantidad del disolvente necesario.
- Pueden optimizarse para reacciones específicas variando las estructuras de los cationes y de los aniones.
- No son inflamables.
- Son estables térmicamente.
- Tienen presiones de vapor insignificantes y no se evaporan.
- Por lo general son recuperables y pueden utilizarse muchas veces.

Como ejemplo de su uso en química orgánica, el fármaco analgésico pravadolina ha sido sintetizado en dos pasos utilizando hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolio, abreviado como [bmim][PF_6], como disolvente para ambos pasos. El primer paso es una reacción S_N2 inducida por una base del 2-metilindol con un halogenuro de alquilo primario y el segundo es una acilación de Friedel-Crafts. Ambos pasos suceden con un rendimiento de 95%, y el disolvente iónico se recupera simplemente lavando la mezcla de reacción, primero con tolueno y después con agua.

KOH, [bmim][PF_6]

[bmim][PF_6]

Pravadolina

(continúa)

(continuación)

El primer proceso comercial que utiliza un catalizador líquido iónico fue introducido por Petro-China en 2008, cuando abrió una planta de producción de 65,000 toneladas por año de gasolina de alquilato a partir de isobutano. El líquido iónico con base de aluminio usado como catalizador sustituyó el ácido sulfúrico y los catalizadores de ácido fluorhídrico que se habían utilizado anteriormente.

Ácido catalizador

52% 20% 18% + otros

Términos clave

alquilamina, 944
amina, 944
amina heterocíclica, 946
amina primaria (RNH_2), 944
amina secundaria (R_2NH), 944
amina terciaria (R_3N), 944
aminación reductiva, 958
arilamina, 944
compuesto azo (Ar—N═N—Ar′), 971
imida (—CONHCO—), 957
reacción de eliminación de Hofmann, 964
reacción de Sandmeyer, 969
rearreglo de Curtius, 960
rearreglo de Hofmann, 960
sal cuaternaria de amonio, 945
síntesis de aminas de Gabriel, 957

Resumen

Ya hemos visto todos los grupos funcionales comunes que se producen en la química orgánica y biológica. De esos grupos, las aminas se encuentran entre las más abundantes y tienen la química más rica. Además de las proteínas y ácidos nucleicos, la mayoría de los agentes farmacéuticos contienen grupos funcionales amina y muchas de las coenzimas comunes necesarias para las reacciones biológicas son aminas.

Las **aminas** son derivados orgánicos del amoniaco. Se nombran por el sistema de la IUPAC añadiendo el sufijo *-amina* al nombre del sustituyente alquilo o considerando al grupo amino como un sustituyente en una molécula principal más compleja.

La química de las aminas está dominada por los electrones del par no enlazado del nitrógeno, los cuales hacen a las aminas básicas y nucleofílicas. La fuerza básica de las **arilaminas** por lo general es menor que la de las **alquilaminas**, debido a que los electrones del par no enlazado del nitrógeno están deslocalizados por la interacción con el sistema π aromático. Los sustituyentes atractores de electrones en el anillo aromático debilitan más la basicidad de una anilina sustituida, mientras que los sustituyentes donadores de electrones incrementan la basicidad. Las alquilaminas son lo suficientemente básicas para existir casi por completo en su forma protonada a pH fisiológico de 7.3 dentro de las células.

Las **aminas heterocíclicas** son compuestos que contienen uno o más átomos de nitrógeno como parte de un anillo. Las aminas heterocíclicas saturadas por lo general tienen la misma química que sus análogos de cadena abierta, pero los heterociclos insaturados como el pirrol, el imidazol, la piridina y la pirimidina son aromáticos. Los cuatro son inusualmente estables y todos experimentan sustitución aromática al reaccionar con electrófilos. El pirrol no es básico debido a que sus electrones del par no enlazado del nitrógeno son parte del sistema π aromático. Los heterociclos de anillo fusionado como la quinolina, la isoquinolina, el indol y la purina también se encuentran comúnmente en las moléculas biológicas.

Las arilaminas se preparan por la nitración de un anillo aromático seguida por reducción. Las alquilaminas se preparan por la reacción S_N2 del amoniaco o una amina con un halogenuro de alquilo o por la **síntesis de aminas de Gabriel**. Las aminas también pueden prepararse por un número de métodos reductivos, que incluyen la reducción con $LiAlH_4$ de amidas, nitrilos y azidas. También es importante la reacción de **aminación reductiva** en la que una cetona o un aldehído es tratado con una amina en presencia de un agente reductor como el $NaBH_4$. Además, las aminas se obtienen

a partir de los **rearreglos de Hofmann** y de **Curtius** de derivados de ácidos carboxílicos. Ambos métodos involucran la migración del grupo −R unido al carbono del grupo carbonilo y generan un producto que tiene un átomo de carbono menos que el material inicial.

Muchas de las reacciones de las aminas se conocen de capítulos anteriores; así, las aminas reaccionan con halogenuros de alquilo en reacciones S_N2 y con cloruros de ácido en reacciones de sustitución nucleofílica en el grupo acilo. Las aminas también experimentan eliminaciones E2 para producir alquenos si primero se transforman en sales cuaternarias por el tratamiento con yodometano y después se calientan con óxido de plata, un proceso llamado **eliminación de Hofmann**.

Las arilaminas se convierten por diazoación con ácido nitroso en sales de arendiazonio, $ArN_2^+ X^-$. El grupo diazonio puede ser reemplazado por muchos otros sustituyentes en la **reacción de Sandmeyer** para dar una variedad amplia de compuestos aromáticos sustituidos. Los cloruros, bromuros, yoduros y nitrilos de arilo pueden prepararse a partir de sales de arendiazonio, así como pueden hacerlo los arenos y los fenoles. Además de su reactividad hacia las reacciones de sustitución, las sales de diazonio experimentan acoplamiento con fenoles y arilaminas para dar **compuestos azo** de colores brillantes.

Resumen de reacciones

1. Síntesis de aminas (sección 24.6)
   (a) Reducción de nitrilos

$$RCH_2X \xrightarrow{NaCN} RCH_2C{\equiv}N \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ LiAlH_4,\ \text{éter}} RCH_2CH_2NH_2$$

   (b) Reducción de amidas

$$RC(=O)NH_2 \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ LiAlH_4,\ \text{éter}} RCH_2NH_2$$

   (c) Reducción de nitrobencenos

$$C_6H_5NO_2 \xrightarrow[\text{o } Fe,\ H_3O^+ \text{ o } SnCl_2,\ H_3O^+]{H_2,\ Pt} C_6H_5NH_2$$

   (d) Alquilación S_N2 de halogenuros de alquilo

Amoniaco	$\ddot{N}H_3$	+	R—X	⟶	$R\overset{+}{N}H_3\ X^-$	$\xrightarrow{NaOH}$ RNH_2	Primaria
Primaria	$R\ddot{N}H_2$	+	R—X	⟶	$R_2\overset{+}{N}H_2\ X^-$	$\xrightarrow{NaOH}$ R_2NH	Secundaria
Secundaria	$R_2\ddot{N}H$	+	R—X	⟶	$R_3\overset{+}{N}H\ X^-$	$\xrightarrow{NaOH}$ R_3N	Terciaria
Terciaria	$R_3\ddot{N}$	+	R—X	⟶	$R_4\overset{+}{N}\ X^-$		Sal de amonio cuaternaria

(continúa)

(e) Síntesis de aminas de Gabriel

Ftalimida (N—H) $\xrightarrow[\text{2. R—X}]{\text{1. KOH}}$ N-alquilftalimida (N—R) $\xrightarrow[H_2O]{NaOH}$ R—NH_2

(f) Reducción de azidas

$$RCH_2{-}X \xrightarrow[\text{etanol}]{Na^+\ ^-N_3} RCH_2{-}N{=}\overset{+}{N}{=}\overset{-}{N} \xrightarrow[\text{2. } H_2O]{\text{1. } LiAlH_4\text{, éter}} R{-}NH_2$$

(g) Aminación reductiva de aldehídos/cetonas

$$R{-}C({=}O){-}R' \xrightarrow[NaBH_4]{NH_3} R{-}CH(NH_2){-}R'$$

(h) Rearreglo de Hofmann de amidas

$$R{-}C({=}O){-}NH_2 \xrightarrow[H_2O]{NaOH,\ Br_2} R{-}NH_2 + CO_2$$

(i) Rearreglo de Curtius de azidas de acilo

$$R{-}C({=}O){-}Cl \xrightarrow[\text{etanol}]{Na^+\ ^-N_3} R{-}C({=}O){-}N{=}\overset{+}{N}{=}\overset{-}{N} \xrightarrow[\text{Calor}]{H_2O} R{-}NH_2 + CO_2 + N_2$$

2. Reacciones de aminas
   (a) Alquilación con halogenuros de alquilo, véase reacción 1(d)
   (b) Eliminación de Hofmann (sección 24.7)

$$H{-}C{-}C{-}NR_2 \xrightarrow[\text{2. } Ag_2O\text{, calor}]{\text{1. } CH_3I} C{=}C$$

   (c) Diazoación (sección 24.8)

$$C_6H_5{-}NH_2 + HNO_2 + H_2SO_4 \longrightarrow C_6H_5{-}\overset{+}{N}{\equiv}N\ \ HSO_4^-$$

3. Reacciones de sales de arenodiazonio (sección 24.8)
   (a) Sustituciones nucleofílicas

$C_6H_5\overset{+}{N}\equiv N \; HSO_4^-$

- HCl, $CuCl$ → C_6H_5Cl
- HBr, $CuBr$ → C_6H_5Br
- NaI → C_6H_5I
- KCN, $CuCN$ → C_6H_5CN
- Cu_2O, H_2O, $Cu(NO_3)_2$ → C_6H_5OH
- H_3PO_2 → C_6H_5H

   (b) Acoplamiento del diazonio

$$C_6H_5\overset{+}{N}\equiv N \; HSO_4^- + C_6H_5OH \longrightarrow C_6H_5N{=}NC_6H_4OH$$

$$C_6H_5\overset{+}{N}\equiv N \; HSO_4^- + C_6H_5NR_2 \longrightarrow C_6H_5N{=}NC_6H_4NR_2$$

| Ejercicios

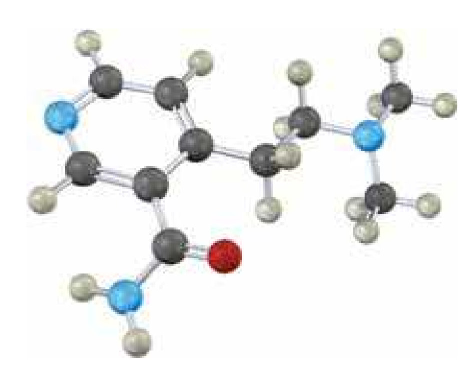
Visualización de la química

OWL Versiones interactivas de estos problemas están disponibles en OWL para Química orgánica.

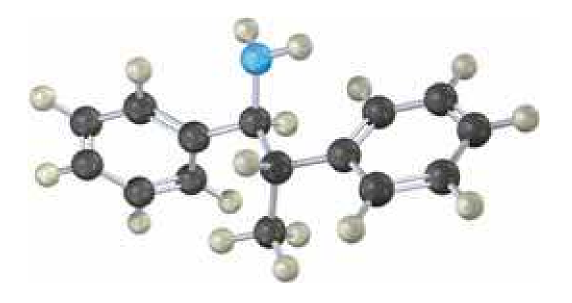
(Los problemas 24.1 a 24.25 aparecen dentro del capítulo.)

24.26 Nombre las siguientes aminas e identifique cada una como primaria, secundaria o terciaria:

24.27 El siguiente compuesto contiene tres átomos de nitrógeno. Clasifíquelos en orden creciente de basicidad.



24.28 Nombre la siguiente amina, incluyendo la estereoquímica *R,S* y dibuje el producto de su reacción con exceso de yodometano seguida por el calentamiento con Ag_2O (eliminación de Hofmann). ¿La estereoquímica del alqueno producido es *Z* o *E*? Explique.

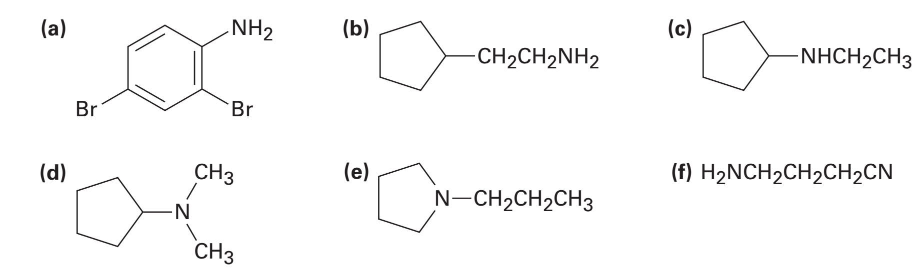


24.29 ¿Cuál átomo de nitrógeno es más básico en el siguiente compuesto? Explique.

Problemas adicionales

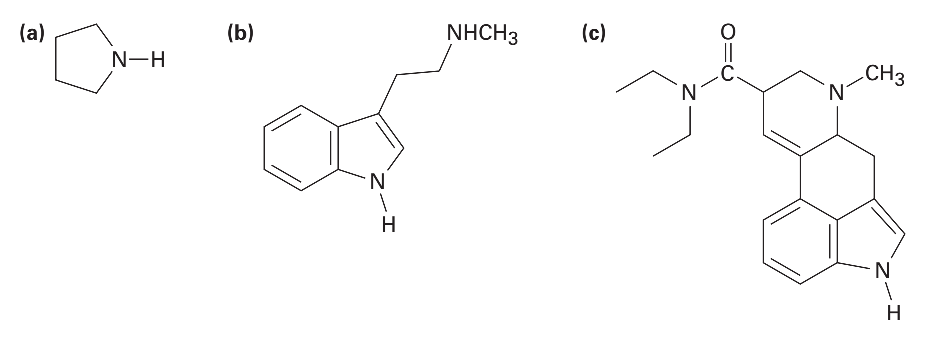
Nomenclatura de aminas

24.30 Nombre los siguientes compuestos:



24.31 Dibuje las estructuras que correspondan a los siguientes nombres IUPAC:
(a) *N,N*-Dimetilanilina
(b) (Ciclohexilmetil)amina
(c) *N*-Metilciclohexilamina
(d) (2-Metilciclohexil)amina
(e) Ácido 3-(*N,N*-dimetilamino)propanoico

24.32 Clasifique como primario, secundario o terciario cada uno de los átomos de nitrógeno de la amina en las siguientes sustancias:



Dietilamida del ácido lisérgico

Basicidad de las aminas

24.33 Aunque el pirrol es un base mucho más débil que la mayor parte de las otras aminas, es un ácido mucho más fuerte ($pK_a \approx 15$ para el pirrol contra 35 para la dietilamina). El protón N—H es sustraído fácilmente por una base para producir el anión pirrol, $C_4H_4N^-$. Explique.

24.34 La histamina, cuya liberación en el organismo dispara las secreciones nasales y constriñe las vías respiratorias, tiene tres átomos de nitrógeno. Enlístelos en orden creciente de basicidad y explique su ordenamiento.

N NH2
N
H

Histamina

24.35 Explique el hecho de que la *p*-nitroanilina (pK_a = 1.0) es menos básica que la *m*-nitroanilina (pK_a = 2.5) por un factor de 30. Dibuje las estructuras de resonancia para apoyar su argumento. (Los valores de pK_a se refieren a los iones amonio correspondientes.)

Síntesis de aminas

24.36 ¿Cómo prepararía las siguientes sustancias a partir de 1-butanol?
(a) Butilamina **(b)** Dibutilamina **(c)** Propilamina
(d) Pentilamina **(e)** *N,N*-Dimetilbutilamina **(f)** Propeno

24.37 ¿Cómo prepararía las siguientes sustancias a partir de ácido pentanoico?
(a) Pentanamida **(b)** Butilamina **(c)** Pentilamina
(d) Ácido 2-bromopentanoico **(e)** Hexanonitrilo **(f)** Hexilamina

24.38 ¿Cómo prepararía anilina a partir de las siguientes materias primas?
(a) Benceno **(b)** Benzamida **(c)** Tolueno

24.39 ¿Cómo prepararía bencilamina, $C_6H_5CH_2NH_2$, a partir del benceno? Se necesita más de un paso.

24.40 ¿Cómo podría preparar pentilamina a partir de las siguientes materias primas?
(a) Pentanamida **(b)** Pentanonitrilo **(c)** 1-Buteno
(d) Hexanamida **(e)** 1-Butanol **(f)** 5-Deceno
(g) Ácido pentanoico

24.41 ¿Cómo podría utilizarse una aminación reductiva para sintetizar efedrina, un amino alcohol que se utiliza ampliamente para el tratamiento del asma bronquial?

Reacciones de aminas

24.42 ¿Cómo convertiría la anilina en cada uno de los productos siguientes?
(a) Benceno **(b)** Benzamida **(c)** Tolueno

24.43 Dé las estructuras de los productos orgánicos importantes que esperaría de la reacción de *m*-toluidina (*m*-metilanilina) con los siguientes reactivos:
(a) Br_2 (1 equivalente) **(b)** CH_3I (en exceso)
(c) CH_3COCl en piridina **(d)** El producto de (c), después HSO_3Cl

24.44 Muestre los productos de la reacción de *p*-bromoanilina con los siguientes reactivos:
(a) CH_3I (exceso) **(b)** HCl **(c)** HNO_2, H_2SO_4
(d) CH_3COCl **(e)** CH_3MgBr **(f)** CH_3CH_2Cl, $AlCl_3$
(g) Producto de (c) con CuCl, HCl
(h) Producto de (d) con CH_3CH_2Cl, $AlCl_3$

24.45 ¿Cuáles son los productos principales que esperaría de la eliminación de Hofmann de las siguientes aminas?

(a) (ciclopentil)–$NHCH_3$ **(b)** C_6H_5–$NHCH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$ **(c)** $CH_3CH(CH_3)CH(NH_2)CH_2CH_2CH_3$

24.46 ¿Cómo prepararía los compuestos siguientes a partir del tolueno? En algunos casos es necesaria una reacción de reemplazo de diazonio.

(a) H_3C–C_6H_4–NH_2 (para) **(b)** H_3C–C_6H_4–CH_2NH_2 (para) **(c)** I–C_6H_4–$COOCH_3$ (meta)

24.47 Prediga el (los) producto(s) de las siguientes reacciones. Si se forma más de un producto, diga cuál es el principal.

(a) decahidroquinolina (N–H) $\xrightarrow{CH_3I\ (exceso)}$ **A?** $\xrightarrow{Ag_2O,\ H_2O}$ **B?** $\xrightarrow{Calor}$ **C?**

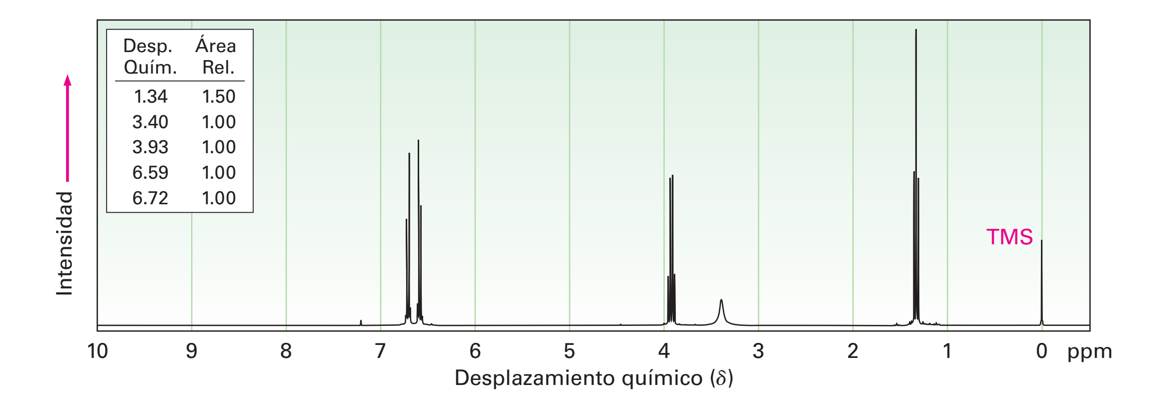
(b) C_6H_5COCl $\xrightarrow{NaN_3}$ **A?** $\xrightarrow{Calor}$ **B?** $\xrightarrow{H_2O}$ **C?**

(c) ftalimida (N–H) $\xrightarrow{KOH}$ **A?** $\xrightarrow{C_6H_5CH_2Br}$ **B?** $\xrightarrow[H_2O]{KOH}$ **C?**

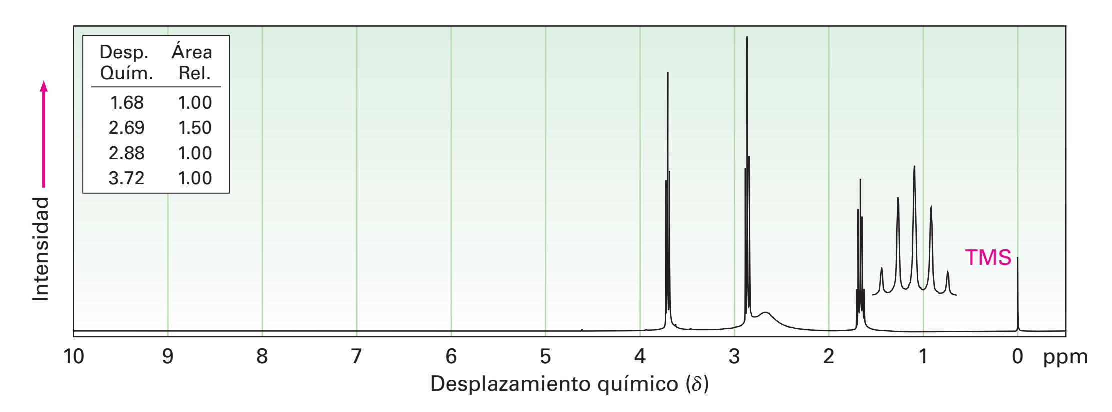
(d) $BrCH_2CH_2CH_2CH_2Br$ + 1 equiv CH_3NH_2 $\xrightarrow[H_2O]{NaOH}$ **?**

Espectroscopía

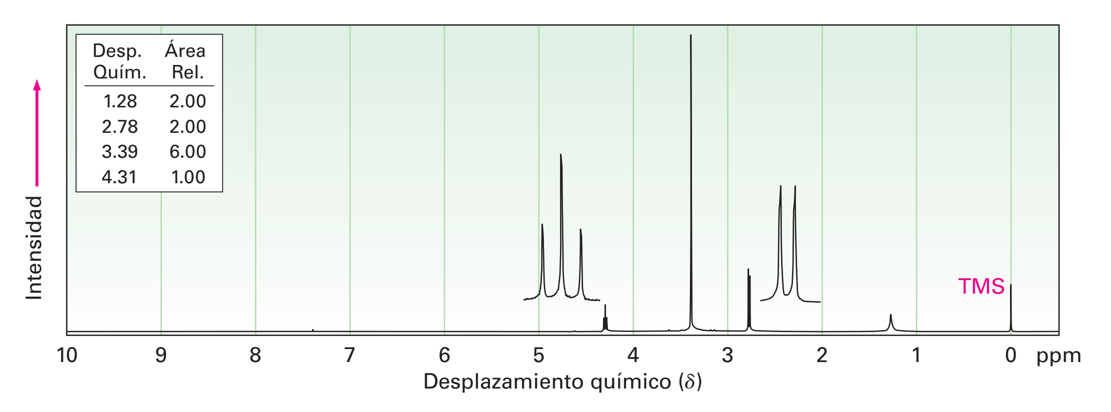
24.48 La fenacetina, una sustancia que se utilizaba en los remedios para el dolor de cabeza de venta sin receta, tiene la fórmula $C_{10}H_{13}NO_2$. La fenacetina es neutra y no se disuelve en ácido o en base. Cuando se calienta con NaOH acuoso, la fenacetina produce una amina, $C_8H_{11}NO$, cuyo espectro de ^{1}H-RMN se muestra. Cuando se calienta con HI, la amina se rompe en un aminofenol, C_6H_7NO. ¿Cuál es la estructura de la fenacetina y cuáles son las estructuras de la amina y del aminofenol?



24.49 Proponga estructuras para las aminas con los siguientes espectros de ^{1}H-RMN:
(a) C_3H_9NO



(b) $C_4H_{11}NO_2$



24.50 Llene con los reactivos faltantes **a-e** el siguiente esquema:

$C_6H_5COCH_3$ —a→ $C_6H_5CH(NH_2)CH_3$ —b, c→ $C_6H_5CH{=}CH_2$ —d→ $C_6H_5\text{CH}(\text{O})\text{CH}_2$ (epóxido) —e→ $C_6H_5CH(OH)CH_2N(CH_3)CH_3$

24.51 El oxazol es un heterociclo aromático de cinco miembros. ¿Esperaría que el oxazol sea más básico o menos básico que el pirrol? Explique.

Oxazol

24.52 La protonación de una amida utilizando un ácido fuerte ocurre en el oxígeno en lugar de en el nitrógeno. Sugiera una razón para este comportamiento, tomando en cuenta la resonancia.

$RC(=\ddot{O}:)\ddot{N}H_2 \xrightleftharpoons{H_2SO_4} RC(=\overset{+}{O}H)\ddot{N}H_2$

24.53 Los pirroles sustituidos se preparan con frecuencia por el tratamiento de una 1,4-dicetona con amoniaco. Proponga un mecanismo.

$RCOCH_2CH_2COR' \xrightarrow{NH_3}$ 2-R-5-R'-pirrol (N–H) $+ H_2O$

24.54 El 3,5-dimetilisoxazol se prepara por la reacción de 2,4-pentanodiona con hidroxilamina. Proponga un mecanismo.

$CH_3COCH_2COCH_3 + H_2NOH \longrightarrow$

3,5-Dimetilisoxazol

24.55 Llene con los reactivos faltantes **a-d** la siguiente síntesis de la metanfetamina racémica a partir del benceno.

a → **b, c** → **d** →

NHCH$_3$

(*R,S*)-Metanfetamina

24.56 Un problema con la aminación reductiva como un método de síntesis de aminas es que en algunas ocasiones se obtienen subproductos; por ejemplo, la aminación reductiva del benzaldehído con metilamina conduce a una mezcla de *N*-metilbencilamina y *N*-metildibencilamina. ¿Cómo supone que se forme como subproducto la amina terciaria? Proponga un mecanismo.

24.57 La clorofila, el hemo, la vitamina B$_{12}$ y una multitud de otras sustancias se biosintetizan a partir del porfobilinógeno (PBG), el cual se forma a partir de la condensación de dos moléculas del 5-aminolevulinato. Los dos 5-aminolevulinatos están unidos a los aminoácidos lisina (Lys) en la enzima, uno en la forma enamina y uno en la forma imina, y se piensa que su condensación ocurre por los pasos siguientes. Utilizando flechas curvas, muestre el mecanismo de cada paso.

Enzima-enlace-5-aminolevulinato

Porfobilinógeno (PBG)

24.58 La colina, un componente de los fosfolípidos en las membranas celulares, puede prepararse por la reacción S_N2 de trimetilamina con óxido de etileno. Muestre la estructura de la colina y proponga un mecanismo para la reacción.

$(CH_3)_3N$ + H_2C—CH_2 (con O en puente) ⟶ **Colina**

24.59 La ciclopentamina es un estimulante del sistema nervioso central parecido a la anfetamina. Proponga una síntesis de la ciclopentamina a partir de compuestos de cinco carbonos o menos.

(ciclopentil)—$CH_2CH(CH_3)NHCH_3$ **Ciclopentamina**

24.60 La tetracaína es una sustancia utilizada como un anestésico epidural.

$CH_3CH_2CH_2CH_2$—NH—(p-C$_6$H$_4$)—C(=O)—$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$

Tetracaína

(a) ¿Cómo prepararía la tetracaína a partir del derivado de la anilina correspondiente, $ArNH_2$?
(b) ¿Cómo prepararía la tetracaína a partir del ácido *p*-nitrobenzoico?
(c) ¿Cómo prepararía la tetracaína a partir del benceno?

24.61 La atropina, $C_{17}H_{23}NO_3$, es un alcaloide venenoso aislado de las hojas y las raíces de la *Atropa belladonna*, la belladona. En pequeñas dosis, la atropina actúa como relajante muscular; 0.5 ng (nanogramo, 10^{-9} g) son suficientes para ocasionar la dilatación de las pupilas. En la hidrólisis básica, la atropina produce ácido trópico, $C_6H_5CH(CH_2OH)CO_2H$, y tropina, $C_8H_{15}NO$. La tropina es un alcohol ópticamente inactivo que produce tropideno en su deshidratación con H_2SO_4. Proponga una estructura para la atropina.

N—CH_3 (estructura bicíclica)

Tropideno

24.62 El tropideno (problema 24.61) puede convertirse por una serie de pasos en tropilideno (1,3,5-cicloheptatrieno). ¿Cómo realizaría esta conversión?

24.63 Proponga una estructura para el producto con la fórmula $C_9H_{17}N$ que se obtiene cuando se reduce catalíticamente la 2-(2-cianoetil)ciclohexanona.

CH_2CH_2CN, O $\xrightarrow{H_2/Pt}$ $C_9H_{17}N$

24.64 La coniína (o cicutina), $C_8H_{17}N$, es el principio tóxico de la cicuta venenosa que bebió Sócrates. Cuando se somete a la eliminación de Hofmann, la coniína produce 5-(*N,N*-dimetilamino)-1-octeno. Si la coniína es una amina secundaria, ¿cuál es su estructura?

24.65 ¿Cómo sintetizaría la coniína (problema 24.64) a partir del acrilonitrilo ($H_2C{=}CHCN$) y del 3-oxohexanoato de etilo ($CH_3CH_2CH_2COCH_2CO_2Et$)? (*Sugerencia*: véase el problema 24.63.)

24.66 La tiramina es un alcaloide que se encuentra, entre otros sitios, en el muérdago y en el queso maduro. ¿Cómo sintetizaría la tiramina a partir del benceno? ¿Y a partir del tolueno?

$CH_2CH_2NH_2$, HO — **Tiramina**

24.67 La reacción del ácido antranílico (ácido *o*-aminobenzoico) con HNO_2 y H_2SO_4 produce una sal de diazonio que puede tratarse con una base para producir un carboxilato de diazonio neutro.

(a) ¿Cuál es la estructura del carboxilato de diazonio neutro?

(b) Calentando el carboxilato de diazonio se produce CO_2, N_2 y un intermediario que reacciona con 1,3-ciclopentadieno para generar el producto siguiente:

¿Cuál es la estructura del intermediario y qué tipo de reacción experimenta con el ciclopentadieno?

24.68 El ciclooctatetraeno se sintetizó por primera vez en 1911 por una ruta que involucra la transformación siguiente:

N, CH_3 ⟶

¿Cómo podría utilizar la eliminación de Hofmann para realizar esta reacción? ¿Cómo finalizaría la síntesis convirtiendo el ciclooctatrieno en ciclooctatetraeno?

24.69 Cuando se trata una α-hidroxiamida con Br_2 en NaOH acuoso en las condiciones del rearreglo de Hofmann, ocurre la pérdida de CO_2 y se forma un aldehído de cadena acortada. Proponga un mecanismo.

OH NH2 O —Br2 / NaOH, H2O→ O H + CO2 + NH3

24.70 La siguiente transformación involucra una reacción de adición nucleofílica conjugada (sección 19.13), seguida por una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo intramolecular (sección 21.2). Muestre el mecanismo.

CO2CH3 O + CH3NH2 ⟶ O N—CH3 O + CH3OH

24.71 Proponga un mecanismo para la siguiente reacción:

N H OH + BrCH2 CO2CH3 —(CH3CH2)3N / Calor→ N O CO2CH3

24.72 Un paso en la biosíntesis de la morfina es la reacción de dopamina con *p*-hidroxifenilacetaldehído para dar (*S*)-norcoclaurina. Suponiendo que la reacción es catalizada por un ácido, proponga un mecanismo.

HO HO NH2 + CHO HO ⟶ HO HO NH H HO

Dopamina **p-Hidroxifenil-acetaldehído** **(S)-Norcoclaurina**

24.73 El antibiótico antitumoral mitomicina C funciona formando enlaces cruzados en las cadenas de ADN.

$-CH_3OH$

Mitomicina C

Enamina

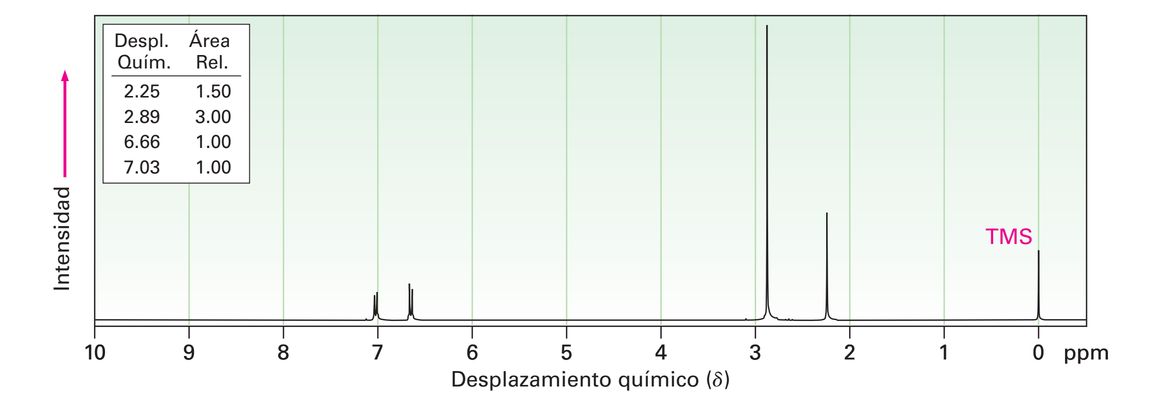
(a) El primer paso es la pérdida de metóxido y la formación de un ion iminio intermediario que se desprotona para dar una enamina. Muestre el mecanismo.

(b) El segundo paso es la reacción de la enamina con el ADN para abrir el anillo de tres miembros que contiene nitrógeno (aziridina). Muestre el mecanismo.

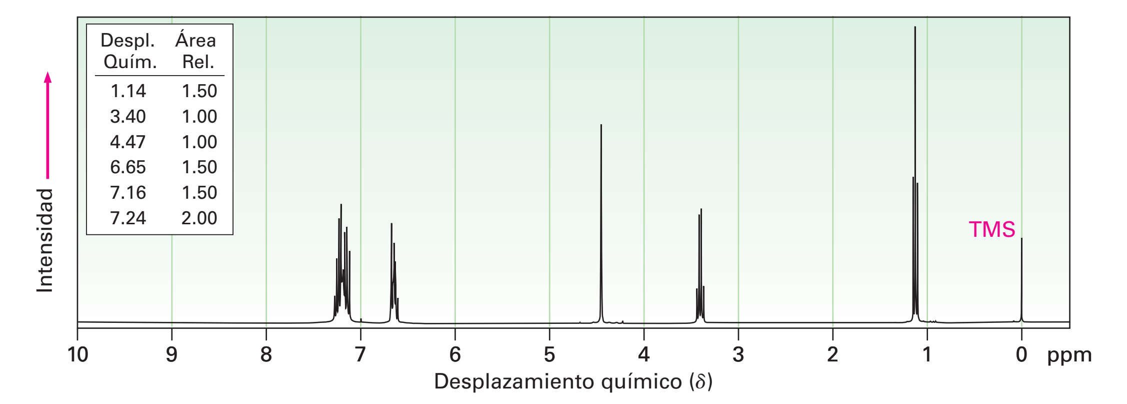
(c) El tercer paso es la pérdida de carbamato ($NH_2CO_2^-$) y la formación de un ion iminio insaturado, seguida por una adición conjugada de otra parte de la cadena de ADN. Muestre el mecanismo.

24.74 Proponga estructuras para las aminas con los siguientes espectros de ^{1}H-RMN:

(a) $C_9H_{13}N$



(b) $C_{15}H_{17}N$



24.75 Los α-aminoácidos pueden prepararse por la síntesis de Strecker, un proceso de dos pasos en el que un aldehído es tratado con cianuro de amonio seguido por la hidrólisis del aminonitrilo intermediario con ácido acuoso. Proponga un mecanismo para la reacción.

$$\mathrm{RCHO} \xrightarrow[H_2O]{NH_4CN} \mathrm{R{-}CH(NH_2){-}CN} \xrightarrow[\text{Calor}]{H_3O^+} \mathrm{R{-}CH(\overset{+}{N}H_3){-}CO_2^-}$$

Un α-aminoácido

24.76 Una de las reacciones utilizadas en la determinación de la secuencia de nucleótidos en una cadena de ADN es la reacción con hidracina. Proponga un mecanismo para la reacción siguiente, la cual ocurre por una adición conjugada inicial seguida por la formación interna de amidas.

H₃C, O, N–H, O, N, CH₃ $\xrightarrow{H_2NNH_2}$ O, N–H, N–H, H₃C, N, H₃C, C, NH₂, O

25

Producida por las abejas a partir del néctar de las flores, la miel es principalmente una mezcla de dos azúcares simples, y fructuosa y glucosa. © 2010 Olga Langerova. Utilizada bajo licencia de Shutterstock.com

Biomoléculas: carbohidratos

Los carbohidratos se encuentran en todos los organismos vivos. El azúcar y el almidón en los alimentos y la celulosa en la madera, el papel y el algodón son carbohidratos casi puros. Los carbohidratos modificados forman parte del recubrimiento que rodea a las células vivas, otros carbohidratos son parte de los ácidos nucleicos que llevan nuestra información genética y otros se utilizan como medicamentos.

La palabra **carbohidrato** deriva históricamente del hecho de que la glucosa, el primer carbohidrato simple que se obtuvo puro, tiene la fórmula molecular $C_6H_{12}O_6$ y originalmente se pensaba que era un "hidrato de carbono, $C_6(H_2O)_6$". Este punto de vista se abandonó pronto, pero el nombre persistió. Ahora, el término *carbohidrato* se utiliza para referirse a una clase amplia de aldehídos y cetonas polihidroxilados llamados comúnmente *azúcares*. La glucosa, también conocida como dextrosa en la medicina, es el ejemplo más familiar.

Glucosa (dextrosa), un pentahidroxihexanal

Las plantas verdes sintetizan los carbohidratos durante la fotosíntesis, un proceso complejo en el cual la luz solar provee la energía para convertir el CO_2 y el H_2O en glucosa más oxígeno. Entonces muchas moléculas de glucosa se unen químicamente en la planta para almacenarse en forma de celulosa o almidón. Se ha estimado que más de 50% de la masa seca de la biomasa de la Tierra, todas las plantas y animales, consiste en polímeros de glucosa. Cuando se consumen y metabolizan, los carbohidratos proporcionan a los animales la mayor fuente de energía fácilmente disponible;

OWL Ingrese a OWL para Química orgánica en **www.cengage.com/owl** para ver tutoriales y simulaciones, desarrollar habilidades para resolver problemas y una completa asignación de tareas en línea por parte de su profesor.

por tanto, los carbohidratos actúan como los intermediarios químicos mediante los cuales la energía solar se almacena y utiliza para sustentar la vida.

$$6\ CO_2 + 6\ H_2O \xrightarrow{\text{Luz solar}} 6\ O_2 + \underset{\textbf{Glucosa}}{C_6H_{12}O_6} \longrightarrow \text{Celulosa, almidón}$$

Debido a que los humanos y la mayoría de los mamíferos carecen de las enzimas necesarias para la digestión de la celulosa, requieren del almidón como su fuente de carbohidratos en la ingesta; sin embargo, los animales de pastoreo como las vacas tienen microorganismos en su primer estómago que permiten la digestión de la celulosa; por tanto, la energía almacenada en la celulosa avanza en la cadena alimenticia biológica cuando estos animales rumiantes comen el pasto y después son utilizados como alimento.

¿Por qué este capítulo? Los carbohidratos son la primera clase principal de biomoléculas que estudiaremos. En este capítulo veremos cuáles son las estructuras y las funciones principales de los carbohidratos y después en el capítulo 29 retornaremos al tema para ver cómo los carbohidratos se biosintetizan y se degradan en los organismos.

25.1 Clasificación de los carbohidratos

Los carbohidratos se clasifican por lo general como simples o complejos. Los **azúcares simples**, o **monosacáridos**, son carbohidratos como la glucosa y la fructosa que no pueden convertirse en azúcares más pequeños por hidrólisis. Los **carbohidratos complejos** están formados de dos o más azúcares simples unidos entre sí por enlaces de acetal **(sección 19.10)**; por ejemplo, la sacarosa (azúcar de mesa) es un *disacárido* compuesto de una glucosa unida a una fructosa. De manera similar, la celulosa está conformada por varios millares de unidades de glucosa unidas entre sí. La hidrólisis de un polisacárido catalizada por una enzima lo rompe en sus monosacáridos constituyentes.

HOCH2 O OH HO HO O CH2OH O HO HO CH2OH $\xrightarrow{H_3O^+}$ **1 Glucosa** + **1 Fructosa**

Sacarosa
(un disacárido)

O CH2OH O HO OH O CH2OH O HO OH O $\xrightarrow{H_3O^+}$ **~3000 Glucosa**

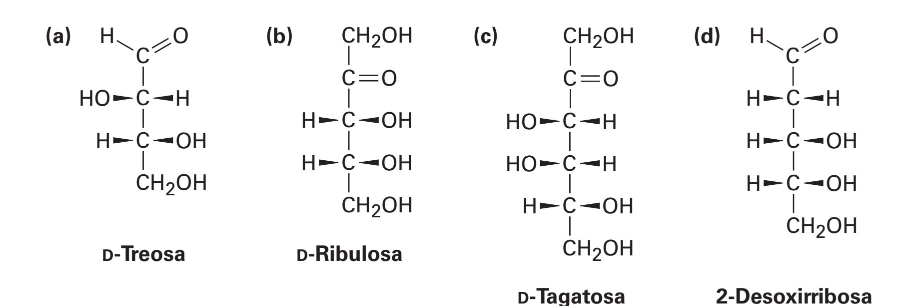
Celulosa
(un polisacárido)

Los monosacáridos se clasifican adicionalmente como **aldosas** o **cetosas**. El sufijo -*osa* designa un carbohidrato y los prefijos *aldo*- y *ceto*- identifican el tipo de grupo carbonilo presente en la molécula, ya sea un aldehído o una cetona. El número de átomos de carbono en el monosacárido se indica por el prefijo numérico apropiado, *tri*-, *tetr*-, *pent*-, *hex*-, y así sucesivamente, en el nombre. Al ponerlo en conjunto, la glucosa es una aldohexosa, un azúcar aldehídico de seis carbonos; la fructosa es una cetohexosa, un azúcar cetónico de seis carbonos; la ribosa es una aldopentosa, un azúcar aldehídico de cinco carbonos; y la psedoheptulosa es una cetoheptosa, un azúcar cetónico de siete carbonos. La mayor parte de los azúcares simples comunes son pentosas o hexosas.

Glucosa (una aldohexosa) | **Fructosa (una cetohexosa)** | **Ribosa (una aldopentosa)** | **Psedoheptulosa (una cetoheptosa)**

Problema 25.1

Clasifique cada uno de los siguientes monosacáridos:



25.2 Representación de la estereoquímica de los carbohidratos: proyecciones de Fischer

Debido a que los carbohidratos tienen por lo general numerosos centros quirales, se ha reconocido desde hace mucho tiempo que es necesario un método rápido para representar la estereoquímica de los carbohidratos. En 1891, el químico alemán Emil Fischer sugirió un método basado en la proyección de un átomo de carbono tetraédrico en una superficie plana. Pronto se adoptaron estas **proyecciones de Fischer** y ahora son un medio estándar para representar la estereoquímica en los centros quirales, particularmente en la química de los carbohidratos.

Un átomo de carbono tetraédrico se representa por dos líneas cruzadas en una proyección de Fischer. Las líneas horizontales representan los enlaces que salen de la página y las líneas verticales representan enlaces que van hacia adentro de la página.

Empujado hacia el plano

Proyección de Fischer

Por ejemplo, el (*R*)-gliceraldehído, el monosacárido más simple, puede representarse como se muestra en la **figura 25.1**.

Enlaces fuera de la página

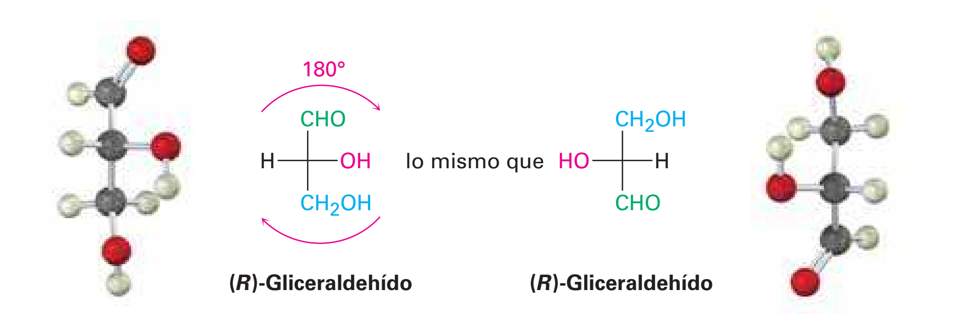
Enlaces dentro de la página

(*R*)-Gliceraldehído (proyección de Fischer)

Figura 25.1 Proyección de Fischer del (*R*)-gliceraldehído.

Debido a que una molécula quiral dada puede representarse de muchas maneras distintas, con frecuencia es necesario comparar dos proyecciones para ver si representan el mismo o diferentes enantiómeros. Para comprobar la identidad, las proyecciones de Fischer pueden trasladarse en el papel, pero sólo están permitidos dos tipos de movimiento; al mover en cualquier otra forma una proyección de Fischer se invierte su significado.

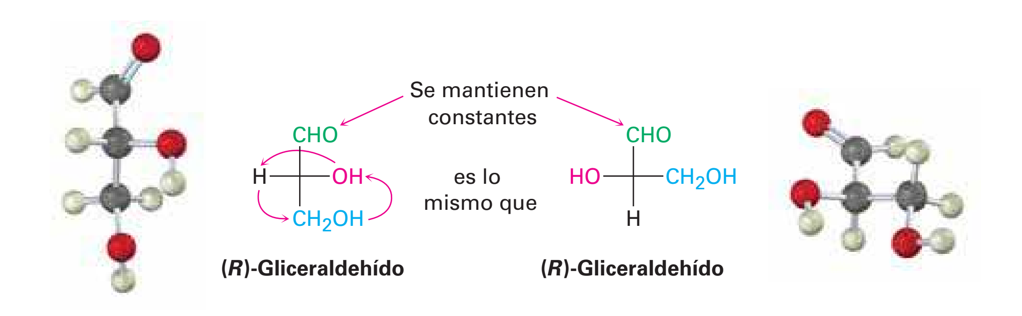
- Una proyección de Fischer puede rotarse 180° en la página, pero no a 90° o 270°. Sólo una rotación de 180° conserva la convención de Fischer al permitir que los mismos grupos sustituyentes vayan hacia afuera y hacia adentro del plano; por ejemplo, en la proyección de Fisher siguiente del (*R*)-gliceraldehído, los grupos −H y −OH salen del plano antes y después de una rotación de 180°.



Una rotación de 90° rompe la convención de Fischer al intercambiar los grupos que van hacia adentro y a los que van hacia afuera del plano. En las proyecciones de Fischer siguientes del (*R*)-gliceraldehído, los grupos −H y −OH van hacia afuera del plano antes de la rotación pero hacia adentro del plano después de una rotación de 90°. Como resultado, la proyección rotada representa al (*S*)-gliceraldehído.

CHO
90°
H
OH
CH_2OH
No es lo mismo que
H
$HOCH_2$
CHO
OH
(*R*)-Gliceraldehído
(*S*)-Gliceraldehído

- Una proyección de Fischer puede tener un grupo fijo mientras que las otras tres rotan en una dirección a favor o contraria a la de las manecillas del reloj. El efecto es simplemente la rotación alrededor de un solo enlace, lo cual no cambia la estereoquímica.



Pueden asignarse designaciones estereoquímicas *R,S* **(sección 5.5)** al centro quiral en una proyección de Fischer siguiendo tres pasos, como muestra el ejemplo resuelto 25.1.

PASO 1

Asigne de la manera habitual prioridades a los cuatro sustituyentes **(sección 5.5)**.

PASO 2

Coloque el grupo con la prioridad más baja, por lo general H, en la parte superior de la proyección de Fischer utilizando uno de los movimientos permitidos, lo cual significa que el grupo con la prioridad más baja está orientado hacia atrás, alejándose del espectador, como se requiere para asignar la configuración.

PASO 3

Determine la dirección de la rotación $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$ de los tres grupos restantes y asigne configuración *R* o *S*.

Los carbohidratos con más de un centro quiral se muestran en proyecciones de Fischer poniendo los centros quirales uno encima del otro, con el carbono del grupo carbonilo en o cerca de la parte superior; por ejemplo, la glucosa en una proyección de

Fischer tiene cuatro centros quirales apilados uno sobre otro; sin embargo, tal representación no da una imagen exacta de la verdadera conformación de una molécula, la cual en realidad está doblada alrededor de sí misma de forma parecida a un brazalete.

Glucosa
(grupo carbonilo en la parte superior)

Asignación de una configuración *R* o *S* a una proyección de Fischer

Ejemplo resuelto 25.1

Asigne configuración *R* o *S* a la siguiente proyección de Fischer de la alanina:

Alanina

Estrategia

Siga los pasos del texto. (1) Asigne prioridades a los cuatro sustituyentes en el carbono quiral. (2) Manipule la proyección de Fischer para colocar el grupo con la prioridad más baja en la parte superior realizando uno de los movimientos permitidos. (3) Determine la dirección 1 → 2 → 3 de los tres grupos restantes.

Solución

Las prioridades de los grupos son (1) $-NH_2$, (2) $-CO_2H$, (3) $-CH_3$ y (4) $-H$. Para llevar a la parte superior el grupo con la prioridad más baja ($-H$), podríamos fijar el grupo $-CH_3$ mientras se rotan en sentido contrario al de las manecillas del reloj los otros tres grupos.

Rotar los tres grupos en sentido contrario al de las manecillas del reloj

es lo mismo que

CH_3 se mantiene constante

Ir de la primera a la segunda y a la tercera prioridad más alta requiere un giro en sentido contrario al de las manecillas del reloj, lo que corresponde a la estereoquímica *S*.

Configuración *S*

Problema 25.2
Convierta las siguientes proyecciones de Fischer en representaciones tetraédricas y asigne estereoquímica *R* o *S* a cada una:

(a) CO_2H arriba; H_2N izquierda; H derecha; CH_3 abajo

(b) CHO arriba; H izquierda; OH derecha; CH_3 abajo

(c) CH_3 arriba; H izquierda; CHO derecha; CH_2CH_3 abajo

Problema 25.3
¿Cuáles de las siguientes proyecciones de Fischer del gliceraldehído representan al mismo enantiómero?

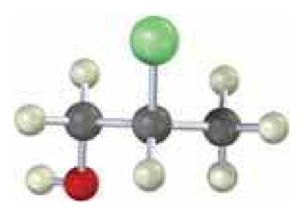
A: CHO arriba; HO izquierda; H derecha; CH_2OH abajo

B: OH arriba; $HOCH_2$ izquierda; H derecha; CHO abajo

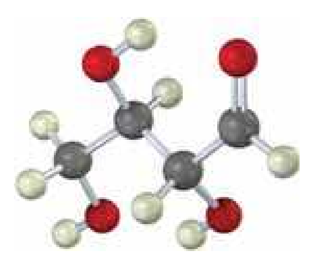
C: H arriba; HO izquierda; CH_2OH derecha; CHO abajo

D: CH_2OH arriba; H izquierda; CHO derecha; OH abajo

Problema 25.4
Dibuje la siguiente molécula como una proyección de Fischer y asigne configuración *R* o *S* al centro quiral (verde = Cl).



Problema 25.5
Dibuje la siguiente aldotetrosa como una proyección de Fischer y asigne configuración *R* o *S* a cada centro quiral.



25.3 Azúcares D,L

El gliceraldehído, la aldosa más sencilla, sólo tiene un centro quiral y, por lo tanto, tiene dos formas enantioméricas (imágenes especulares no idénticas); sin embargo, sólo el enantiómero dextrógiro se encuentra en la naturaleza; esto es, una muestra del gliceraldehído en estado natural colocada en un polarímetro rota el plano de la luz polarizada en una dirección en el sentido de las manecillas del reloj, denotada (+). Dado que se ha encontrado que el (+)-gliceraldehído tiene una configuración *R* en

C2, puede representarse en una proyección de Fischer como se muestra en la figura 25.1. Por razones históricas que datan desde antes de la adopción del sistema *R,S*, también se hace referencia al (*R*)-(+)-gliceraldehído como D-gliceraldehído (D por dextrógiro). El otro enantiómero, (*S*)-(−)-gliceraldehído, se conoce como L-gliceraldehído (L por levógiro).

Debido a la manera en que los monosacáridos se biosintetizan en la naturaleza, la glucosa, la fructosa y la mayor parte (aunque no todos) de los otros monosacáridos que se encuentran en la naturaleza tienen la misma configuración estereoquímica *R* como la del D-gliceraldehído en el centro quiral más alejado del grupo carbonilo. Por tanto, en las proyecciones Fischer la mayor parte de los azúcares que existen en la naturaleza tienen el grupo hidroxilo en el centro quiral inferior apuntando a la derecha **(figura 25.2)**. Todos los compuestos de este tipo son referidos como **azúcares D**.

D-Gliceraldehído
[(*R*)-(+)-gliceraldehído]

D-Ribosa

D-Glucosa

D-Fructosa

Figura 25.2 Algunos azúcares D que se encuentran en la naturaleza. El grupo −OH en el centro quiral más alejado del grupo carbonilo tiene la misma configuración que el (*R*)-(+)-gliceraldehído y apunta hacia la derecha en las proyecciones de Fischer.

En contraste con los azúcares D, los **azúcares L** tienen una configuración *S* en el centro quiral más bajo, con el grupo −OH inferior apuntando a la izquierda en las proyecciones de Fischer; por tanto, un azúcar L es la imagen especular (enantiómero) del azúcar D correspondiente y tiene la configuración opuesta a la del azúcar D en todos los centros quirales.

Espejo

L-Gliceraldehído
[(*S*)-(–)-gliceraldehído]

L-Glucosa
(no existe naturalmente)

D-Glucosa

Observe que las notaciones D y L no tienen relación con la dirección en la que un azúcar dado rota el plano de la luz polarizada; un azúcar D puede ser dextrógiro o

levógiro. El prefijo D únicamente indica que el grupo −OH en el centro quiral más bajo tiene estereoquímica *R* y apunta a la derecha cuando se representa la molécula en una proyección de Fischer. También note que el sistema D,L de la nomenclatura de los carbohidratos describe la configuración en un solo centro quiral y no indica nada acerca de la configuración de los otros centros quirales que puedan estar presentes.

Problema 25.6

Asigne configuración *R* o *S* a cada centro quiral en los siguientes monosacáridos y diga si cada uno es un azúcar D o un azúcar L:

(a) CHO; HO—C—H; HO—C—H; CH_2OH

(b) CHO; H—C—OH; HO—C—H; H—C—OH; CH_2OH

(c) CH_2OH; C=O; HO—C—H; H—C—OH; CH_2OH

Problema 25.7

La (+)-arabinosa, una aldopentosa que está ampliamente distribuida en las plantas, se nombra sistemáticamente como (2*R*,3*S*,4*S*)-2,3,4,5-tetrahidroxipentanal. Dibuje una proyección de Fischer de la (+)-arabinosa e identifíquela como un azúcar D o un azúcar L.

25.4 Configuraciones de las aldosas

Las aldotetrosas son azúcares de cuatro carbonos con dos centros quirales; por tanto, existen $2^2 = 4$ aldotetrosas estereoisoméricas posibles o dos pares de enantiómeros D,L llamados eritrosa y treosa.

Las aldopentosas tienen tres centros quirales y un total de $2^3 = 8$ estereoisómeros posibles o cuatro pares de enantiómeros D,L. Estos cuatro pares son llamados ribosa, arabinosa, xilosa y lixosa. Todas, con excepción de la lixosa, se encuentran distribuidas ampliamente. La D-ribosa es un constituyente importante del ARN (ácido ribonucleico), la L-arabinosa se encuentra en muchas plantas y la D-xilosa se encuentra en la madera.

Las aldohexosas tienen cuatro centros quirales y un total de $2^4 = 16$ estereoisómeros posibles u ocho pares de enantiómeros D,L. Los nombres de las ocho son alosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, idosa, galactosa y talosa. Sólo la D-glucosa, derivada del almidón y la celulosa, y la D-galactosa, derivada de resinas y pectinas frutales, se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza. La D-manosa y la D-talosa también existen naturalmente pero en menor abundancia.

En la **figura 25.3** se muestran las proyecciones de Fischer de las aldosas D de cuatro, cinco y seis carbonos. Comenzando con el D-gliceraldehído, podemos imaginar que las dos aldotetrosas D se construyen insertando un nuevo centro quiral justo debajo del carbono del aldehído. Cada una de las dos aldotetrosas D conducen a dos aldopentosas D (cuatro en total) y cada una de las cuatro aldopentosas D llevan a dos aldohexosas D (ocho en total). Además, cada una de las aldosas D en la figura 25.3 tiene un enantiómero L, el cual no se muestra.

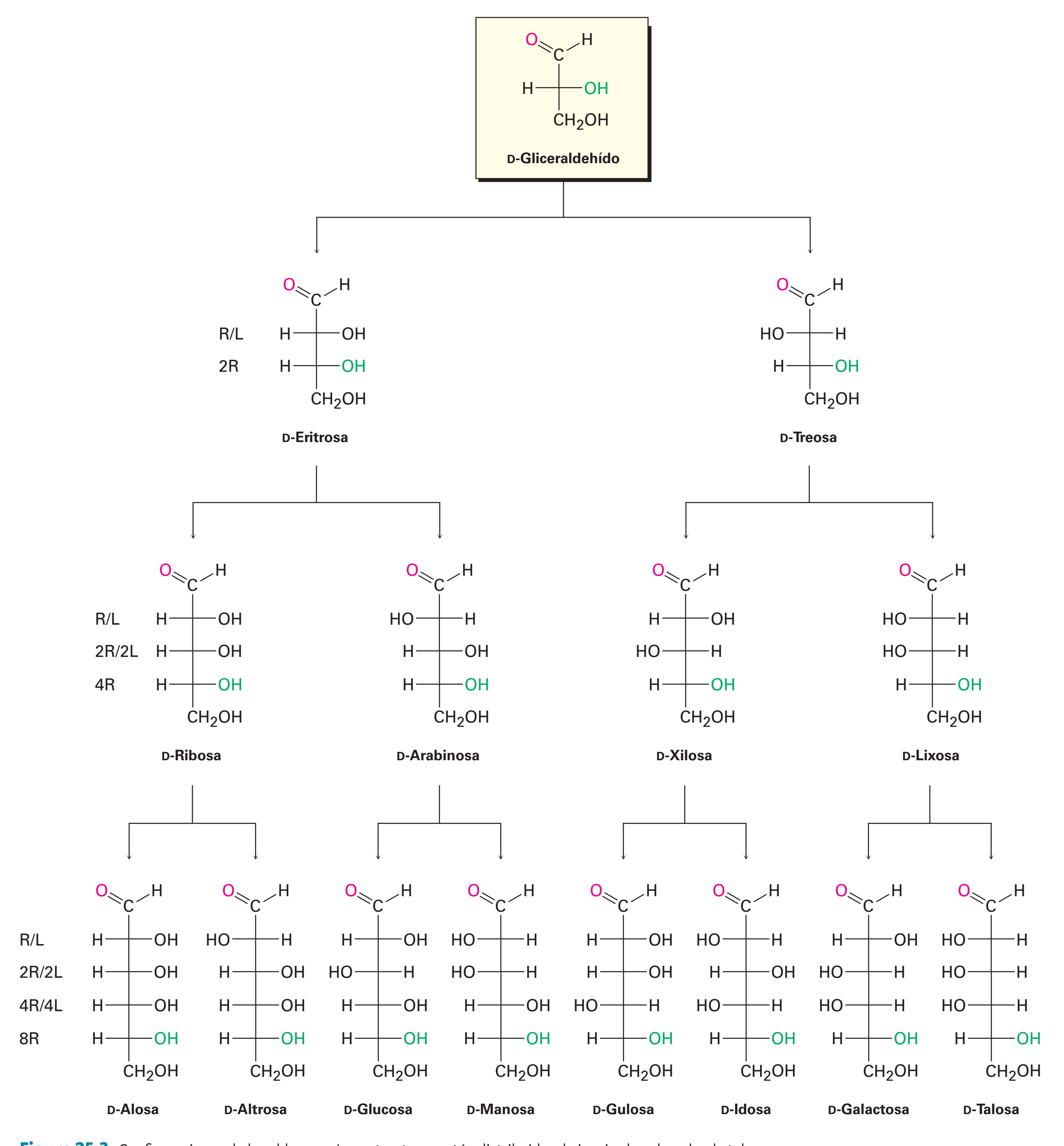


Figura 25.3 Configuraciones de las aldosas D. Las estructuras están distribuidas de izquierda a derecha de tal manera que los grupos —OH en C2 alternen derecha/izquierda (R/L) a lo largo de la serie. De manera similar, los grupos —OH en C3 alternan dos derecha/dos izquierda (2R,2L), los grupos —OH en C4 alternan 4R/4L y los grupos —OH en C5 están a la derecha en los ochos (8R). Cada aldosa D tiene un enantiómero L correspondiente, el cual no se muestra.

Louis Fieser de la Universidad de Harvard, sugirió el siguiente procedimiento para recordar los nombres y las estructuras de las ocho aldohexosas D:

PASO 1
Coloque las ocho proyecciones de Fischer con el grupo $-CHO$ en la parte superior y el grupo $-CH_2OH$ en la parte inferior.

PASO 2
En C5, coloque los ocho grupos $-OH$ a la derecha (serie D).

PASO 3
En C4, alterne cuatro grupos $-OH$ a la derecha y cuatro a la izquierda.

PASO 4
En C3, alterne dos grupos $-OH$ a la derecha, dos a la izquierda.

PASO 5
En C2, alterne grupos $-OH$ a la derecha, a la izquierda, a la derecha, a la izquierda.

PASO 6
Nombre los ocho isómeros utilizando la regla mnemotécnica de su preferencia.

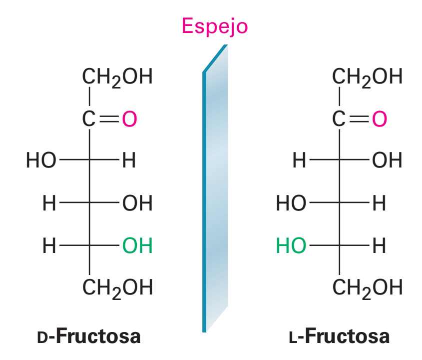
Las estructuras de las cuatro aldopentosas D pueden generarse de forma similar.

Ejemplo resuelto 25.1 Dibujo de una proyección de Fischer

Dibuje una proyección de Fischer de la L-fructosa.

Estrategia
Debido a que la L-fructosa es el enantiómero de la D-fructosa, simplemente observe la estructura de la D-fructosa e invierta la configuración en cada centro quiral.

Solución



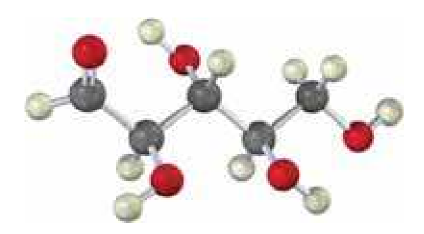
Problema 25.8
En la figura 25.3 sólo se muestran los azúcares D. Dibuje las proyecciones de Fischer para los azúcares L siguientes:
(a) L-xilosa **(b)** L-galactosa **(c)** L-alosa

Problema 25.9

¿Cuántas aldoheptosas existen? ¿Cuántas son azúcares D y cuántas son azúcares L?

Problema 25.10

El siguiente modelo es el de una aldopentosa. Dibuje una proyección de Fischer del azúcar, nómbrelo e identifique si es un azúcar D o un azúcar L.



25.5 Estructuras cíclicas de monosacáridos: anómeros

En la **sección 19.10** dijimos que los aldehídos y las cetonas experimentan una reacción de adición nucleofílica rápida y reversible con los alcoholes para formar hemiacetales.

$$\mathrm{RCHO} + \mathrm{R'OH} \underset{\text{catalizador}}{\overset{\mathrm{H^+}}{\rightleftharpoons}} \mathrm{RCH(OH)OR'}$$

Un aldehído **Un hemiacetal**

Si los grupos carbonilo e hidroxilo están en la misma molécula, puede suceder una adición nucleofílica intramolecular, lo que conduce a la formación de un hemiacetal cíclico. Los hemiacetales cíclicos de cinco y seis miembros están relativamente libres de tensión y son particularmente estables y, por tanto, existen muchos carbohidratos en un equilibrio entre las formas de cadena abierta y las cíclicas. Por ejemplo, la glucosa existe en disolución acuosa principalmente en la forma de **piranosa** de seis miembros, que se forma de la adición nucleofílica intramolecular del grupo $-$OH en C5 al grupo carbonilo en C1 **(figura 25.4)**. El nombre *piranosa* se deriva de *pirano,* el nombre del éter cíclico insaturado de seis miembros.

Al igual que los anillos de ciclohexano **(sección 4.6)**, los anillos de piranosa tienen una geometría parecida a una silla con sustituyentes axiales y ecuatoriales. Por convención, los anillos suelen representarse colocando el átomo de oxígeno del hemiacetal en la parte posterior derecha, como se muestra en la figura 25.4. Note que un grupo $-$OH a la derecha en una proyección de Fischer está en la cara inferior del anillo de piranosa y que un grupo $-$OH a la izquierda en una proyección de Fischer está en la cara superior del anillo. Para los azúcares D, el grupo terminal $-CH_2OH$ está en la parte superior del anillo, mientras que para los azúcares L, el grupo $-CH_2OH$ está en la parte inferior.

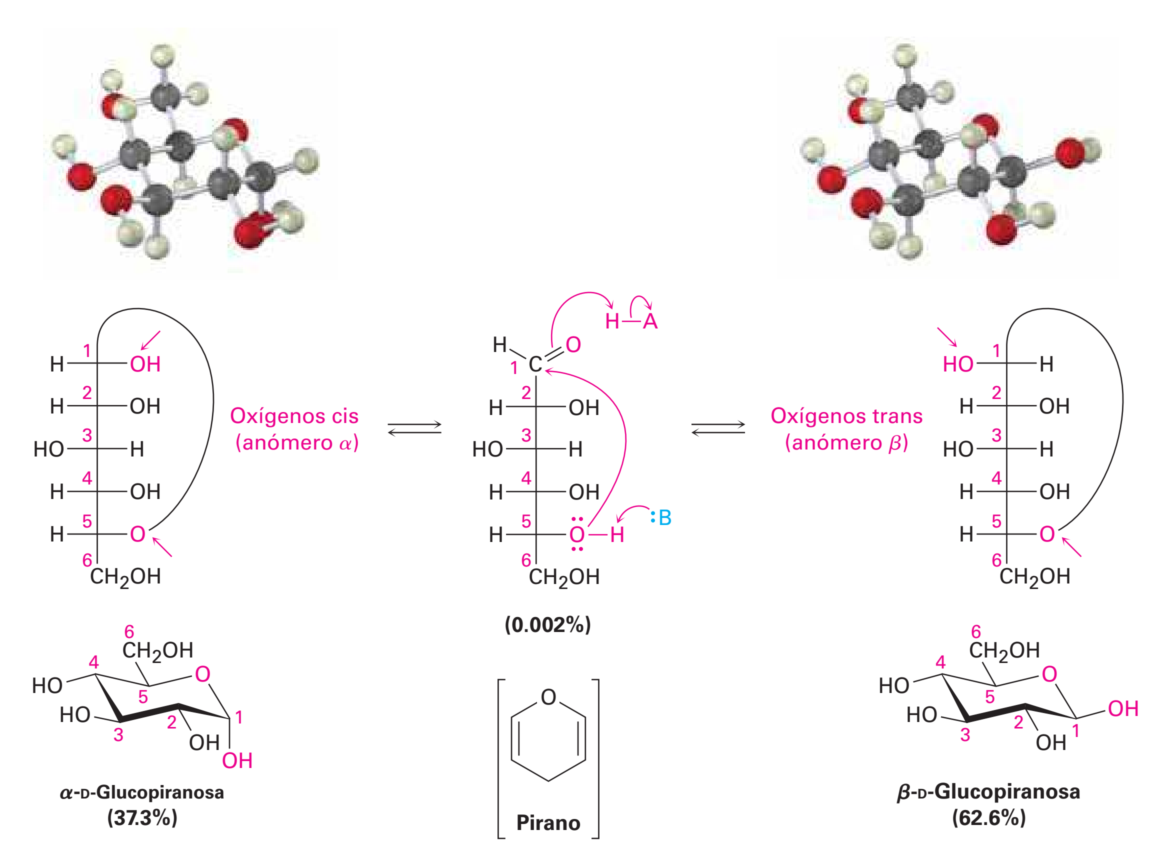


Figura 25.4 La glucosa en sus formas cíclicas piranosas. Como se explica en el texto, se forman dos anómeros por la ciclación de la glucosa. La molécula cuyo grupo —OH recién formado en C1 es cis respecto al átomo de oxígeno en el centro quiral más bajo (C5) en una proyección de Fischer es el anómero α. La molécula cuyo grupo —OH recién formado es trans respecto al átomo de oxígeno en el centro quiral más bajo en una proyección de Fischer es el anómero β.

Cuando un monosacárido de cadena abierta se cicla a una forma piranosa, se genera un nuevo centro quiral en el anterior carbono carbonílico y se producen dos diastereómeros llamados **anómeros**. El átomo de carbono del hemiacetal es referido como el **centro anomérico**; por ejemplo, la glucosa se cicla reversiblemente en disolución acuosa a una mezcla 37:63 de dos anómeros (figura 25.4). El compuesto con el grupo —OH recién generado en C1 cis al —OH en el centro quiral más bajo en una proyección de Fischer se llama **anómero α**; su nombre completo es α-D-glucopiranosa. El compuesto con el grupo —OH recién generado trans al —OH en el centro quiral más bajo en una proyección de Fischer se llama **anómero β**; su nombre completo es β-D-glucopiranosa. Observe que en la β-D-glucopiranosa, todos los sustituyentes en el anillo son ecuatoriales, por lo tanto, la β-D-glucopiranosa está menos impedida estéricamente y es la más estable de las ocho aldohexosas D.

Algunos monosacáridos también existen en una forma de hemiacetal cíclico de cinco miembros llamada **furanosa**. Por ejemplo, la D-fructosa existe en disolución acuosa como 70% de β-piranosa, 2% de α-piranosa, 0.7% de cadena abierta, 23% de β-furanosa y 5% de α-furanosa. La forma piranosa resulta de la adición del —OH en C6 al grupo carbonilo, mientras que la forma furanosa resulta de la adición del —OH en C5 al grupo carbonilo **(figura 25.5)**.

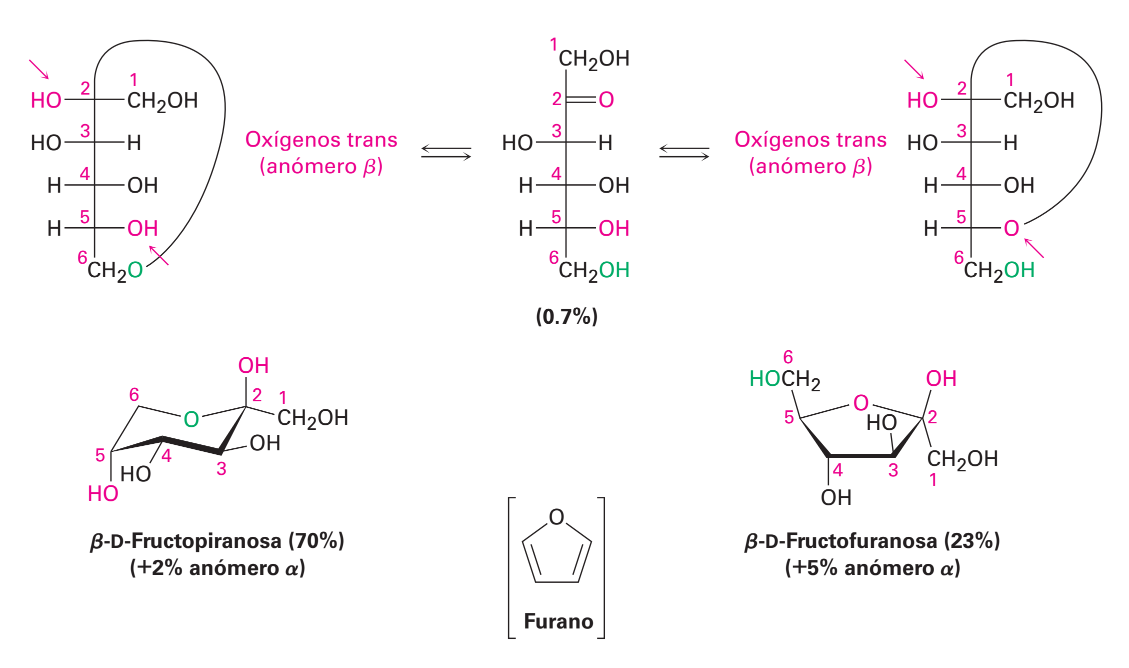


Figura 25.5 Formas piranosa y furanosa de la fructosa en disolución acuosa. Los dos anómeros piranosa resultan de la adición del grupo —OH en C6 al carbonilo en C2; los dos anómeros furanosa resultan de la adición del grupo —OH en C5 al carbonilo en C2.

Ambos anómeros de la D-glucopiranosa se pueden cristalizar y purificar. La α-D-glucopiranosa pura tiene un punto de fusión de 146 °C y una rotación específica, $[\alpha]_D = +112.2$; la β-D-glucopiranosa pura tiene un punto de fusión de 148 a 155 °C y una rotación específica $[\alpha]_D = +18.7$; sin embargo, cuando se disuelve en agua una muestra del anómero puro, la rotación óptica cambia lentamente y al final alcanza un valor constante de +52.6; esto es, la rotación específica de la disolución del anómero α desciende de +112.2 a +52.6 y la rotación específica de la disolución del anómero β aumenta de +18.7 a +52.6. Llamado **mutarrotación**, este cambio en la rotación óptica se debe a la conversión lenta de los anómeros puros en una mezcla 37:63 en equilibrio.

La mutarrotación ocurre por una ruptura reversible del anillo de cada anómero al aldehído de cadena abierta, seguida por otro cierre. Aunque el equilibrio es lento a pH neutro, es catalizado tanto por un ácido como por una base.

α-D-Glucopiranosa
$[\alpha]_D = +112.2$

β-D-Glucopiranosa
$[\alpha]_D = +18.7$

Ejemplo resuelto 25.3 Dibujo de la conformación de silla de una aldohexosa

La D-manosa difiere de la D-glucosa en su estereoquímica en C2. Dibuje la D-manosa en su forma piranosa parecida a una silla.

Estrategia

Primero dibuje una proyección de Fischer de la D-manosa. Después colóquela sobre uno de sus lados y enróllela de tal manera que el grupo $-CHO$ (C1) esté en la parte frontal derecha y el grupo $-CH_2OH$ (C6) esté hacia la parte posterior izquierda. Ahora, conecte el $-OH$ en C5 con el grupo carbonilo en C1 para formar el anillo de piranosa. Al dibujar la forma de silla, eleve el carbono más a la izquierda (C4) y baje el carbono más a la derecha (C1).

Solución

D-Manosa

(Forma piranosa)

Ejemplo resuelto 25.4 Dibujo de la conformación de silla de una piranosa

Dibuje la β-L-glucopiranosa en su conformación de silla más estable.

Estrategia

Probablemente es más fácil comenzar dibujando la conformación de silla de la β-D-glucopiranosa; después dibuje su imagen especular, el enantiómero L cambiando la estereoquímica en cada posición en el anillo y realice una interconversión del anillo para obtener la conformación de silla más estable. Note que el grupo $-CH_2OH$ está en la cara inferior del anillo en el enantiómero L como lo está el anomérico OH.

Solución

Vuelta del anillo

β-D-Glucopiranosa

β-L-Glucopiranosa

Problema 25.11

La ribosa existe ampliamente en una forma furanosa, producida por la adición del grupo $-OH$ en C4 al aldehído en C1. Dibuje la D-ribosa en su forma furanosa.

Problema 25.12
La figura 25.5 sólo muestra los anómero β-piranosa y β-furanosa de la D-fructosa. Dibuje los anómeros α-piranosa y a α-furanosa.

Problema 25.13
Dibuje la β-D-galactopiranosa y la β-D-manopiranosa en sus conformaciones de silla más estables. Marque como axial o ecuatorial cada sustituyente en el anillo. ¿Cuál esperaría que sea más estable, la galactosa o la manosa?

Problema 25.14
Dibuje la β-L-galactopiranosa en su conformación de silla más estable y marque los sustituyentes como axiales o ecuatoriales.

Problema 25.15
Identifique el siguiente monosacárido, escriba su nombre completo y dibuje en una proyección de Fischer su forma de cadena abierta.

25.6 Reacciones de los monosacáridos

Debido a que los monosacáridos sólo contienen dos tipos de grupos funcionales, hidroxilos y carbonilos, la mayor parte de la química de los monosacáridos es la familiar de estos dos grupos. Los alcoholes pueden convertirse en ésteres y los éteres y pueden oxidarse; los compuestos carbonílicos pueden reaccionar con nucleófilos y pueden reducirse.

Formación de ésteres y éteres

Los monosacáridos se comportan como alcoholes simples en la mayoría de su química, por ejemplo, los grupos $-$OH de los carbohidratos pueden convertirse en ésteres y éteres, los cuales con frecuencia son más fáciles de trabajar que los azúcares libres. Debido a sus muchos grupos hidroxilo, por lo general los monosacáridos son solubles en agua pero insolubles en disolventes orgánicos como el éter. También son difíciles de purificar y tienen tendencia a formar jarabes en lugar de cristales cuando se elimina el agua; sin embargo, los derivados de éster y éter son solubles en disolventes orgánicos y se purifican y cristalizan fácilmente.

La esterificación se realiza generalmente tratando al carbohidrato con un cloruro de ácido o un anhídrido de ácido en presencia de una base **(secciones 21.4 y 21.5)**. Todos los grupos $-$OH reaccionan, incluyendo el anomérico; por ejemplo, la

β-D-glucopiranosa se convierte en su pentaacetato cuando se trata con anhídrido acético en disolución de piridina.

$$\xrightarrow[\text{Piridina, 0 °C}]{(CH_3CO)_2O}$$

β-D-Glucopiranosa **Penta-*O*-acetil-β-D-glucopiranosa (91%)**

Los carbohidratos se convierten en éteres mediante el tratamiento con un halogenuro de alquilo en presencia de una base, la síntesis de éter de Williamson **(sección 18.2)**. Las condiciones estándar de Williamson con una base fuerte tienden a degradar las moléculas sensibles a azúcar, pero el óxido de plata funciona bien como una base suave y da altos rendimientos de éteres. Por ejemplo, α-D-glucopiranosa se convierte en su éter pentametil con 85% de rendimiento en la reacción con yodometano y Ag_2O.

$$\xrightarrow[Ag_2O]{CH_3I}$$

α-D-Glucopiranosa **Éter pentametílico de la α-D-glucopiranosa (85%)**

Problema 25.16

Dibuje los productos que obtendría por la reacción de la β-D-ribofuranosa con:

(a) CH_3I, Ag_2O **(b)** $(CH_3CO)_2O$, piridina

β-D-Ribofuranosa

Formación de glicósidos

En la **sección 19.10** vimos que cuando se trata a un hemiacetal con un alcohol y un catalizador ácido produce un acetal.

$$\text{Un hemiacetal} + ROH \xrightleftharpoons{HCl} \text{Un acetal} + H_2O$$

Un hemiacetal **Un acetal**

De la misma manera, el tratamiento de un hemiacetal monosacárido con un alcohol y un catalizador ácido produce un acetal llamado **glicósido**, en el que el −OH

anomérico ha sido reemplazado por un grupo −OR; por ejemplo, la reacción de β-D-glucopiranosa con metanol da una mezcla de α y β-metil-D-glucopiranósidos. (Nótese que un *glicósido* es el nombre del grupo funcional para cualquier azúcar, mientras que un *glucósido* se forma específicamente a partir de la glucosa.)

$$\xrightleftharpoons[\text{HCl}]{CH_3OH}$$

β-D-Glucopiranosa (un hemiacetal cíclico)

α-D-Glucopiranósido de metilo (66%)

β-D-Glucopiranósido de metilo (33%)

Los glicósidos se nombran reemplazando primero la terminación *-osa* del azúcar con *-ósido* y citando después el grupo alquilo. Al igual que todos los acetales, los glicósidos son estables en agua neutra, no están en equilibrio con una forma de cadena abierta y no muestran mutarrotación; sin embargo, pueden convertirse de vuelta en el monosacárido libre más alcohol por la hidrólisis con ácido acuoso **(sección 19.10)**.

Los glicósidos abundan en la naturaleza y muchas moléculas importantes contienen enlaces glicosídicos; por ejemplo, la digitoxina, el componente activo de las preparaciones de digitales utilizadas para el tratamiento de enfermedades cardiacas, es un glicósido que consiste de un alcohol esteroidal unido a un trisacárido. Observe que también los tres azúcares están unidos entre sí por enlaces glicósidos.

Trisacárido **Esteroide**

Digitoxina, un glicósido

La síntesis en el laboratorio de los glicósidos puede ser difícil debido a los numerosos grupos −OH en la molécula de azúcar. Un método que es particularmente adecuado para la preparación de β-glicósidos de glucosa involucra el tratamiento de pentaacetato de glucosa con HBr, seguido por la adición del alcohol apropiado en la presencia de óxido de plata. Llamada *reacción de Koenigs-Knorr*, la secuencia involucra la formación de un bromuro de piranosilo, seguida por la sustitución nucleofílica; por ejemplo, la

metilarbutina, un glicósido de las peras, ha sido preparada por la reacción de bromuro de tetracetil-α-D-glucopiranosilo con *p*-metoxifenol.

Pentacetil-β-D-glucopiranosa → HBr → **Bromuro de tetracetil-α-D-glucopiranosilo** → 1. ArOH, Ag_2O; 2. NaOH, H_2O → **Metilarbutina**

Aunque la reacción de Koenigs-Knorr parece involucrar un desplazamiento posterior tipo S_N2 sencillo del ion bromuro por el ion alcóxido, en realidad la situación es más compleja. Los anómeros α y β del bromuro de tetracetil-D-glucopiranosilo dan el mismo producto β-glicósido, lo que implica que reaccionan por una ruta común.

Los resultados pueden comprenderse suponiendo que el bromuro de tetracetil-D-glucopiranosilo (anómero α o β) experimenta una pérdida espontánea parecida a la S_N1 del Br^-, seguida por la reacción interna con el grupo éster en C2 para formar un ion oxonio. Dado que el acetato en C2 está en la parte inferior del anillo de glucosa, el enlace C—O también se forma en la parte inferior. El desplazamiento por atrás tipo S_N2 del ion oxonio ocurre luego con la inversión usual de la configuración, produciendo un β-glicósido y regenerando el acetato en C2 **(figura 25.6)**.

Bromuro de tetraacetil-D-glucopiranosilo (cualquier anómero) → [ion oxonio] → ROH, Ag_2O → **Un β-glicósido**

Figura 25.6 Mecanismo de la reacción de Koenigs-Knorr, que muestra el efecto del grupo vecino de un acetato cercano.

La participación mostrada por el grupo acetato cercano en la reacción de Koenigs-Knorr es referida como un *efecto del grupo vecino* y es algo común en la química orgánica. Por lo general, los efectos del grupo vecino sólo son notables debido a que afectan la rapidez o la estereoquímica de una reacción; el grupo cercano no experimenta ningún cambio evidente durante la reacción.

Formación biológica de ésteres: fosforilación

En los organismos vivos, los carbohidratos no sólo se encuentran en forma libre, sino también unidos a través de sus centros anoméricos a otras moléculas como lípidos (*glicolípidos*) o proteínas (*glicoproteínas*). Colectivamente llamadas *glicoconjugados*, estas moléculas de azúcares unidos son componentes de las paredes celulares y son cruciales para el mecanismo por el cual se reconocen los tipos diferentes de células.

La formación de glicoconjugados se efectúa por la reacción del lípido o de la proteína con un difosfato de glicosilnucleósido, formado por la reacción inicial de un monosacárido con trifosfato de adenosina (ATP) para dar un monofosfato de glicosilo seguido por la reacción con trifosfato de uridina (UTP) para dar un difosfato de glicosiluridina. (Veremos la estructura de los nucleósido fosfatos en la **sección 28.1**.) El propósito de la fosforilación es activar el grupo −OH anomérico del azúcar y hacerlo un mejor grupo saliente en una reacción de sustitución nucleofílica por una proteína o un lípido **(figura 25.7)**.

Figura 25.7 La formación de glicoproteínas ocurre por la fosforilación inicial del carbohidrato primario con ATP en un monofosfato de glicosilo, seguida por la reacción con UTP para formar un 5'-difosfato de glicosiluridina. La sustitución nucleofílica por un grupo −OH (o $-NH_2$) en una proteína da luego la glicoproteína.

Reducción de monosacáridos

El tratamiento de una aldosa o de una cetosa con $NaBH_4$ la reduce a un polialcohol llamado **alditol**. La reducción ocurre por la reacción de la forma de cadena abierta presente en el equilibrio aldehído/cetona ⇄ hemiacetal. Aunque sólo está presente una pequeña cantidad de la forma de cadena abierta en cualquier momento dado, esa cantidad pequeña se reduce, se produce más por la apertura de la forma piranosa, esa cantidad adicional se reduce y así sucesivamente, hasta que la muestra completa haya experimentado la reacción.

β-D-Glucopiranosa ⇌ **D-Glucosa** $\xrightarrow[H_2O]{NaBH_4}$ **D-Glucitol (D-sorbitol), un alditol**

El D-glucitol, alditol producido por la reducción de la D-glucosa, es una sustancia de origen natural presente en varias frutas y bayas. Se utiliza con el nombre D-sorbitol, como endulzante y sustituto del azúcar en los alimentos.

Problema 25.17

La reducción de la D-glucosa conduce a un alditol ópticamente activo (D-glucitol), mientras que la reducción de la D-galactosa conduce a un alditol ópticamente inactivo. Explique.

Problema 25.18

La reducción de la L-gulosa con $NaBH_4$ conduce al mismo alditol (D-glucitol) que la reducción de la D-glucosa. Explique.

Oxidación de monosacáridos

Al igual que otros aldehídos, una aldosa se oxida fácilmente para producir el ácido carboxílico correspondiente, llamado **ácido aldónico**. Una solución amortiguadora de Br_2 acuoso a menudo se utiliza para este fin.

D-Glucosa ⇌ $\xrightarrow[pH = 6]{Br_2,\ H_2O}$ **Ácido D-glucónico (un ácido aldónico)**

Históricamente, la oxidación de una aldosa, ya sea con Ag^+ en solución acuosa de amoniaco (llamada reactivo de Tollens) o Cu^{2+} con citrato de sodio acuoso (reactivo de Benedict) formaron la base de pruebas sencillas de lo que se denomina **azúcares**

reductores. (*Reductor* porque la aldosa reduce el agente metálico oxidante.) Algunos equipos de autoanálisis para diabetes que se venden en las farmacias siguen utilizando la prueba de Benedict para detectar glucosa en la orina, aunque los métodos más modernos han reemplazado ampliamente esta prueba química.

Todas las aldosas son azúcares reductores debido a que contienen un grupo aldehído, pero también algunas cetosas son azúcares reductores; por ejemplo, la fructosa reduce el reactivo de Tollens aun cuando no contiene un grupo aldehído. La reducción ocurre debido a que la fructosa se isomeriza fácilmente en una mezcla de aldosas (glucosa y manosa) en una disolución básica por una serie de desplazamientos tautoméricos ceto-enol **(figura 25.8)**; sin embargo, los glicósidos no son reductores debido a que el grupo acetal no se hidroliza a un aldehído en condiciones básicas.

D-Fructosa ⇌ ($NaOH, H_2O$) Un endiol ⇌ ($NaOH, H_2O$) D-Glucosa + D-Manosa

Figura 25.8 La fructosa, una cetosa, es un azúcar reductor debido a que experimenta dos tautomerizaciones ceto-enol catalizadas por una base que resultan en la conversión de una mezcla de aldosas.

Si se utiliza como agente oxidante el HNO_3 diluido caliente, una aldosa se oxida a un ácido dicarboxílico llamado **ácido aldárico**. En esta reacción se oxidan el grupo $-CHO$ en C1 y el grupo terminal $-CH_2OH$.

D-Glucosa ⇌ (cadena abierta) → (HNO_3, H_2O, Calor) Ácido D-glucárico (un ácido aldárico)

Finalmente, si sólo se oxida el extremo $-CH_2OH$ de la aldosa sin afectar al grupo $-CHO$, el producto es un ácido monocarboxílico llamado **ácido urónico**. La reacción sólo puede realizarse enzimáticamente; no se conoce un reactivo químico que pueda lograr esta oxidación selectiva en el laboratorio de manera satisfactoria.

D-Glucosa → (Enzima) Ácido D-glucurónico (un ácido urónico)

Problema 25.19

La D-glucosa produce un ácido aldárico ópticamente activo cuando se trata con HNO_3, pero la D-alosa produce un ácido aldárico ópticamente inactivo. Explique.

Problema 25.20

¿Cuáles de las otras seis D-aldohexosas producen ácidos aldáricos ópticamente activos en la oxidación y cuáles producen ácidos aldáricos ópticamente inactivos (meso)? (Véase el problema 25.19.)

Alargamiento de la cadena: síntesis de Kiliani-Fischer

La mayor parte de las primeras actividades en la química de los carbohidratos estaban orientadas a conocer las relaciones estereoquímicas entre los monosacáridos. Uno de los métodos más importantes utilizados fue la *síntesis de Kiliani-Fischer*, la cual resulta en el alargamiento de la cadena de una aldosa en un átomo de carbono. El grupo aldehído en C1 del azúcar inicial se convierte en C2 del azúcar de cadena alargada y se adiciona un nuevo carbono C1; por ejemplo, una aldopentosa se convierte por la síntesis de Kiliani-Fischer en dos aldohexosas.

El descubrimiento de la secuencia del alargamiento de la cadena se inició por la observación de Heinrich Kiliani en 1886 de que las aldosas reaccionan con HCN para formar cianohidrinas **(sección 19.6)**. Emil Fischer se dio cuenta inmediatamente de la importancia del descubrimiento de Kiliani y diseñó un método para convertir el grupo nitrilo de la cianohidrina en un aldehído.

El método original de Fischer para la conversión del nitrilo en un aldehído involucró la hidrólisis de un ácido carboxílico, el cierre del anillo de un éster cíclico (lactona) y la reducción subsecuente. Una mejora moderna es la reducción del nitrilo sobre un catalizador de paladio, lo que produce una imina intermediaria que se hidroliza a un aldehído. Nótese que la cianohidrina se forma como una mezcla de estereoisómeros en el nuevo centro quiral, por lo que dos aldosas nuevas, que sólo difieren en su estereoquímica en C2, resultan de la síntesis de Kiliani-Fischer; por ejemplo, la extensión de la cadena de la D-arabinosa produce una mezcla de D-glucosa y D-manosa.

Una aldosa —HCN→ Dos cianohidrinas —H_2, Catalizador Pd→ Dos iminas —H_3O^+→ Dos aldosas de cadena alargada

Problema 25.21

¿Qué productos(s) esperaría de la reacción de Kiliani-Fischer de la D-ribosa?

Problema 25.22

¿Qué aldopentosa daría una mezcla de L-gulosa y L-idosa en la extensión de la cadena de Kiliani-Fischer?

Acortamiento de la cadena: la degradación de Wohl

De la misma manera que la síntesis de Kiliani-Fischer alarga por un carbono la cadena de una aldosa, la *degradación de Wohl* acorta por un carbono la cadena de una aldosa. La degradación de Wohl es casi el opuesto exacto de la secuencia de Kiliani-Fischer; esto es, el grupo carbonilo aldehído de la aldosa primero se convierte en un nitrilo y la cianohidrina resultante pierde HCN en condiciones básicas —el inverso de una reacción de adición nucleofílica.

La conversión de un aldehído en un nitrilo se logra por el tratamiento de una aldosa con hidroxilamina para dar una *oxima* **(sección 19.8)**, seguido por la deshidratación de la oxima con anhídrido acético. La degradación de Wohl no da rendimientos particularmente altos de aldosas de cadena acortada, pero la reacción es general para todas las aldopentosas y aldohexosas; por ejemplo, la D-galactosa se convierte por la degradación de Wohl en D-lixosa.

NH_2OH → $(CH_3CO)_2O$ → $Na^+\ ^-OCH_3$ → + HCN

D-Galactosa **Oxima de la D-galactosa** **Una cianohidrina** **D-Lixosa (37%)**

Problema 25.23

Dos de las cuatro D-aldopentosas producen D-treosa en la degradación de Wohl. ¿Cuáles son sus estructuras?

25.7 Los ocho monosacáridos esenciales

Nuestros cuerpos necesitan obtener ocho monosacáridos para funcionar apropiadamente. Aunque, si es necesario, todos pueden biosintetizarse a partir de precursores más simples, es más eficiente energéticamente obtenerlos a partir de la ingesta diaria. Los ocho monosacáridos son: L-fucosa (6-desoxi-L-galactosa), D-galactosa, D-glucosa, D-manosa, *N*-acetil-D-glucosamina, *N*-acetil-D-galactosamina, D-xilosa y ácido *N*-acetil-D-neuramínico **(figura 25.9)**.

Todos se utilizan para la síntesis de los componentes glicoconjugados de las paredes celulares y la glucosa es también la fuente de energía primaria del cuerpo.

L-Fucosa (6-desoxi-L-galactosa)

D-Galactosa

D-Glucosa

D-Manosa

***N*-acetil-D-glucosamina (2-acetamido-2-desoxi-D-glucosa)**

***N*-acetil-D-galactosamina (2-acetamido-2-desoxi-D-galactosa)**

D-Xilosa

Ácido *N*-acetil-D-neuramínico

Figura 25.9 Estructuras de los ocho monosacáridos esenciales para los humanos.

De los ocho monosacáridos esenciales, la galactosa, la glucosa y la manosa son aldohexosas simples, mientras que la xilosa es una aldopentosa. La fucosa es un **azúcar desoxi**, lo que significa que tiene una estructura con un átomo de oxígeno "faltante". Esto es, un grupo −OH (el que está en C6) es reemplazado por un −H. La *N*-acetilglucosamina y la *N*-acetilgalactosamina son derivados de amida de **azúcares amino** en los que un −OH (el que está en C2) es reemplazado por un grupo $-NH_2$. El ácido *N*-acetilneuramínico es el compuesto principal de los ácidos siálicos, un grupo de más de 30 compuestos con modificaciones diferentes, que incluyen varias oxidaciones, sulfataciones y metilaciones. Note que el ácido neuramínico tiene nueve carbonos y es un aldol producido por la reacción de la *N*-acetilmanosamina con piruvato

($CH_3COCO_2^-$). En la **sección 25.11** veremos que el ácido neuramínico es crucialmente importante en el mecanismo de dispersión del virus de la influenza.

Todos los monosacáridos esenciales se originan de la glucosa, mediante las conversiones resumidas en la **figura 25.10**. No veremos específicamente estas conversiones, pero podría notar que los problemas 25.54 a 25.56 y 25.71 al final del capítulo lo conducen a través de varías de las rutas biosintéticas.

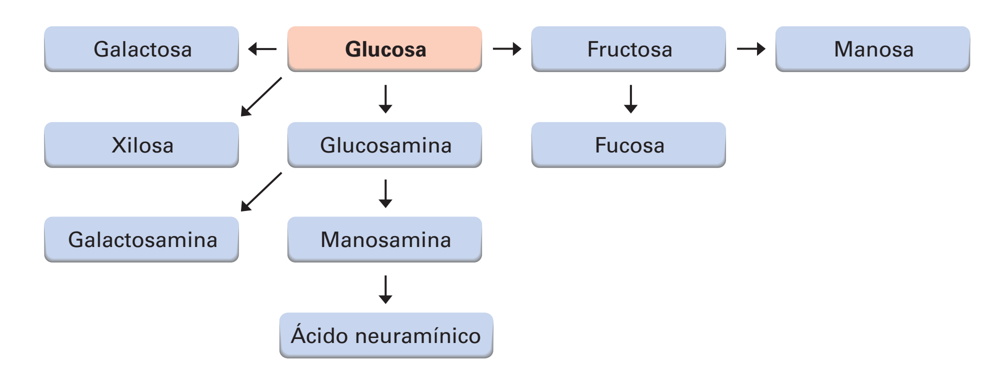


Figura 25.10 Una visión general de las rutas biosintéticas para los ocho monosacáridos esenciales.

Problema 25.24

Muestre cómo el ácido neuramínico puede originarse por una reacción aldólica de la *N*-acetilmanosamina con piruvato ($CH_3COCO_2^-$).

CHO
CH_3CONH—H
HO—H
H—OH
H—OH
CH_2OH

***N*-Acetilmanosamina**

25.8 Disacáridos

En la **sección 25.6** vimos que la reacción de un monosacárido con un alcohol produce un glicósido en el que el grupo −OH anomérico es reemplazado por un sustituyente −OR. Si el alcohol es un azúcar, el producto glicosídico es un **disacárido**.

Celobiosa y maltosa

Los disacáridos contienen un enlace acetal glicosídico entre el carbono anomérico de un azúcar y un grupo −OH en cualquier posición en el otro azúcar. Es particularmente común un enlace glicosídico entre el C1 del primer azúcar y el −OH en C4 del segundo azúcar; tal enlace se llama *enlace 1→4*.

El enlace glicosídico a un carbono anomérico puede ser α o β. La maltosa, el disacárido obtenido por la hidrólisis del almidón catalizada por una enzima, consiste de dos unidades de α-D-glucopiranosa unidas por un enlace 1→4-α-glicósido. La celobiosa,

el disacárido obtenido por la hidrólisis parcial de la celulosa, consiste de dos unidades de β-D-glucopiranosa unidas por un enlace 1→4-β-glicósido.

Maltosa, un 1→4-α-glicosido
[4-*O*-(α-D-glucopiranosil)-α-D-glucopiranosa]

Celobiosa, un 1→4-β-glicósido
[4-*O*-(β-D-glucopiranosil)-β-D-glucopiranosa]

La maltosa y la celobiosa son azúcares reductores debido a que los carbonos anoméricos de las unidades de glucopiranosa en el lado derecho tienen grupos hemiacetal y están en equilibrio con las formas aldehído; por una razón similar, la maltosa y la celobiosa exhiben mutarrotación de los anómeros α y β de la unidad de glucopiranosa a la derecha.

Maltosa o celobiosa (anómeros β) ⇌ **Maltosa o celobiosa (aldehídos)** ⇌ **Maltosa o celobiosa (anómeros α)**

A pesar de la similitud de sus estructuras, la celobiosa y la maltosa tienen propiedades biológicas considerablemente distintas. La celobiosa no la pueden digerir los humanos y no puede fermentarse por la levadura; sin embargo, la maltosa se digiere sin dificultad y se fermenta fácilmente.

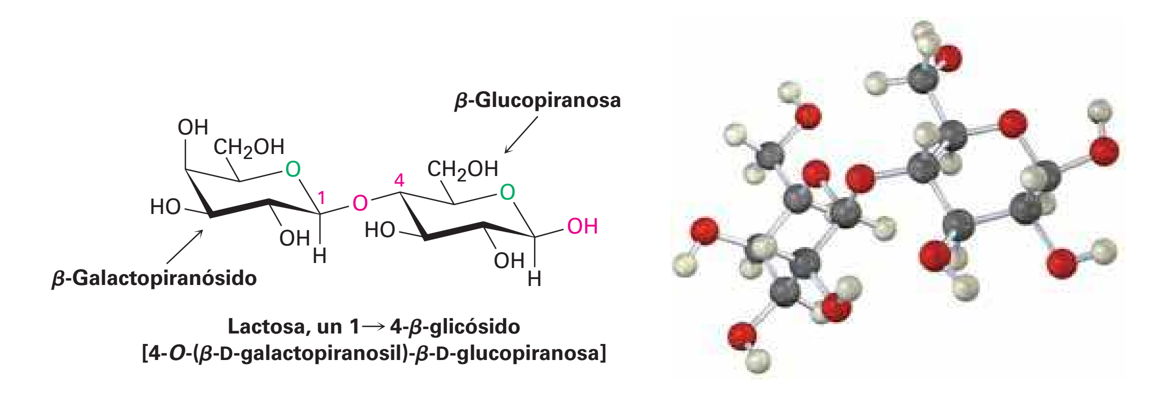
Problema 25.25

Muestre el producto que obtendría de la reacción de la celobiosa con los siguientes reactivos:

(a) $NaBH_4$ **(b)** Br_2, H_2O **(c)** CH_3COCl, piridina

Lactosa

La lactosa es un disacárido que se encuentra de forma natural en la leche humana y de las vacas. Se utiliza ampliamente en la repostería y en las fórmulas lácteas comerciales para bebés. Al igual que la celobiosa y la maltosa, la lactosa es un azúcar reductor. Exhibe mutarrotación y es un glicósido con enlace 1→4-β; sin embargo, a diferencia de la celobiosa y la maltosa, la lactosa contiene dos monosacáridos diferentes —D-glucosa y D-galactosa— unidos por un enlace β-glicosídico entre el C1 de la galactosa y el C4 de la glucosa.



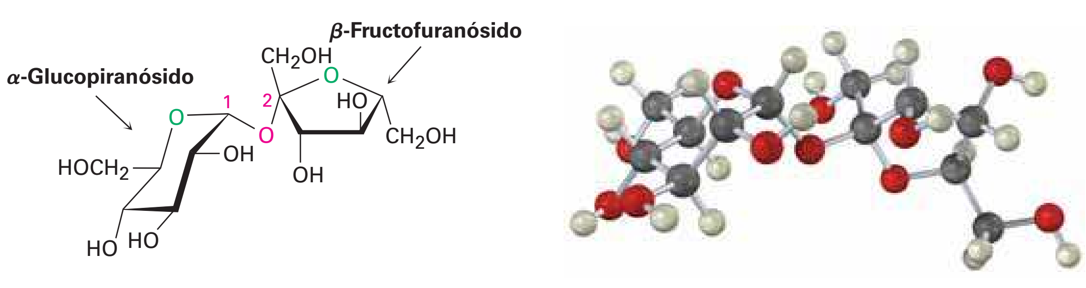
Lactosa, un 1→4-β-glicósido
[4-*O*-(β-D-galactopiranosil)-β-D-glucopiranosa]

Sacarosa

La sacarosa, o el azúcar de mesa ordinario, está entre las sustancias químicas orgánicas puras más abundantes en el mundo y es la más ampliamente conocida por quienes no son químicos. Ya sea del azúcar de caña (20% de sacarosa en masa) o del azúcar de remolacha (15% en masa) y ya sea refinada o sin refinar, todo el azúcar de mesa es sacarosa.

La sacarosa es un disacárido que produce en la hidrólisis 1 equivalente de glucosa y 1 equivalente de fructosa. Con frecuencia esta mezcla 1:1 de glucosa y fructosa es referida como *azúcar invertido* debido a que se invierte, o se cambia, el signo de la rotación óptica durante la hidrólisis de la sacarosa ($[\alpha]D = +66.5$) a una mezcla de glucosa/fructosa ($[\alpha]D = -22.0$). Los insectos como las abejas tienen enzimas llamadas invertasas que catalizan la hidrólisis de la sacarosa. De hecho, la miel es principalmente una mezcla de glucosa, fructosa y sacarosa.

A diferencia de otros disacáridos, la sacarosa no es un azúcar reductor y no experimenta mutarrotación. Estas observaciones implican que la sacarosa no es un hemiacetal y sugiere que la glucosa y la fructosa deben ser glicósidos, lo cual sólo puede suceder si los dos azúcares están unidos por un enlace glicósido entre los carbonos anoméricos de ambos azúcares —el C1 de la glucosa y el C2 de la fructosa.



Sacarosa, un 1→2-glicósido
[2-*O*-(α-D-glucopiranosil)-β-D-fructofuranósido]

25.9 Polisacáridos y su síntesis

Los **polisacáridos** son carbohidratos complejos en los que decenas, cientos o aun miles de azúcares simples están unidos entre sí a través de enlaces glicosídicos. Debido a que sólo tienen un grupo −OH anomérico libre en el extremo de una cadena muy larga, los polisacáridos no son azúcares reductores y no muestran mutarrotación apreciable. La celulosa y el almidón son dos de los polisacáridos más ampliamente distribuidos.

Celulosa

La celulosa consiste en varios miles de unidades de D-glucosa unidas por enlaces 1→4-β-glicosídicos iguales a los de la celobiosa. Diferentes moléculas de celulosa interactúan para formar una gran estructura agregada sostenida entre sí por puentes de hidrógeno.

CH_2OH O HO OH O CH_2OH O HO OH O CH_2OH O HO OH O CH_2OH O HO OH O

Celulosa, un polímero de 1→ 4-*O*-(β-D-glucopiranósido)

La naturaleza utiliza la celulosa principalmente como un material estructural para impartir fuerza y rigidez a las plantas. Por ejemplo, las hojas, los pastos y el algodón son principalmente celulosa; ésta también sirve como materia prima para la fabricación de acetato de celulosa, conocido comercialmente como acetato de rayón, y de nitrato de celulosa, conocido como algodón pólvora. El algodón pólvora es el componente principal de la pólvora sin humo, el propulsor explosivo utilizado en los revestimientos de artillería en las municiones de armas de fuego.

Almidón y glucógeno

Las papas, el maíz y los granos de cereal contienen grandes cantidades de *almidón*, un polímero de la glucosa en el que las unidades de monosacárido están unidas por enlaces 1→4-α-glicosídicos al igual que en la maltosa. El almidón puede separarse en dos fracciones: amilosa y amilopectina. La amilosa comprende casi 20% en masa del almidón y consiste de varios cientos de moléculas de glucosa unidas entre sí por enlaces 1→4-α-glicosídicos.

CH_2OH O HO OH O CH_2OH O HO OH O CH_2OH O HO OH O CH_2OH O HO OH O

Amilosa, un polímero de 1→ 4-*O*-(α-D-glucopiranósido)

La amilopectina comprende 80% restante del almidón y es más compleja en estructura que la amilosa. A diferencia de la celulosa y la amilosa, los cuales son polímeros lineales, la amilopectina contiene ramificaciones 1→6-α-glicosídicas, aproximadamente cada 25 unidades de glucosa.

Rama α-(1→ 6) glicosídica

Enlace α-(1→ 4) glicosídico

Amilopectina: enlaces α-(1→ 4) con ramificaciones α-(1→ 6)

El almidón se digiere en la boca y en el estómago por enzimas α-glicosidasas, las cuales catalizan la hidrólisis de los enlaces glicosídicos y liberan las moléculas individuales de glucosa. Al igual que la mayor parte de las enzimas, las α-glicosidasas son altamente selectivas en su acción, sólo hidrolizan los enlaces α-glicosídicos en el almidón y dejan intactos los enlaces β-glicosídicos; por tanto, los humanos pueden digerir las papas y los granos pero no el pasto y las hojas.

El *glucógeno* es un polisacárido que desempeña la misma función de almacenamiento de energía en los animales que el almidón desempeña en las plantas. Los carbohidratos ingeridos que no son necesarios como energía inmediata se convierten en el cuerpo en glucógeno para su almacenamiento a largo plazo. Al igual que la amilopectina encontrada en el almidón, el glucógeno contiene una estructura ramificada compleja con enlaces 1→4 y 1→6 **(figura 25.11)**. Las moléculas de glucógeno son mayores que las de la amilopectina —hasta 100,000 unidades de glucosa— y contiene aún más ramificaciones.

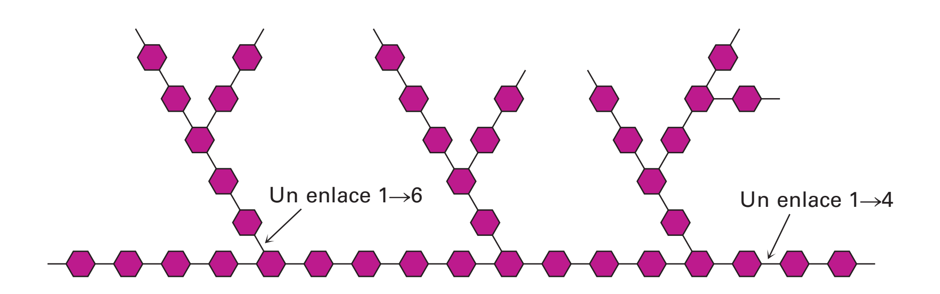


Figura 25.11 Representación de la estructura del glucógeno. Los hexágonos representan unidades de glucosa unidas por enlaces 1→4 y 1→6 glicosídicos.

Síntesis de polisacáridos

Los polisacáridos con numerosos grupos –OH de reactividad similar, son tan complejos estructuralmente que su síntesis en el laboratorio ha sido un problema particularmente difícil; sin embargo, se han diseñado recientemente varios métodos que han

simplificado enormemente el problema. Entre estas nuevas aproximaciones está el *método de ensamble de glical*, desarrollado por Samuel Danishefsky en la Universidad de Columbia.

De fácil preparación a partir del monosacárido apropiado, un *glical* es un azúcar insaturado con un enlace doble C1−C2. Para que esté listo para utilizarse en la síntesis de polisacáridos, el glical debe proteger primero su grupo −OH primario por la formación de un éster silílico **(sección 17.8)** y sus dos grupos −OH secundarios adyacentes por la formación de un éster carbonato cíclico. Después, se epoxida el glical protegido.

Un glical   Un glical protegido   Un epóxido

El tratamiento de epóxido del glical protegido en presencia de $ZnCl_2$ como ácido de Lewis con un segundo glical que tiene un grupo −OH libre ocasiona la apertura, catalizada por ácido, del anillo de epóxido por un ataque S_N2 en el lado posterior **(sección 18.6)** y produce un disacárido. El disacárido es un glical, que puede epoxidarse y acoplarse de nuevo para producir un trisacárido, y así sucesivamente. Utilizando los azúcares apropiados en cada paso, puede prepararse una gran variedad de polisacáridos. Después de que se unen los azúcares apropiados, se eliminan por hidrólisis los éteres silílicos y los carbonatos cíclicos que protegen a los grupos.

Un glical disacárido

Entre los numerosos complejos polisacáridos que han sido sintetizados en el laboratorio está el hexasacárido Lewis Y, un marcador tumoral que se está estudiando como una potencial vacuna contra el cáncer.

Hexasacárido Lewis Y

25.10 Otros carbohidratos importantes

Además de los carbohidratos comunes mencionados en las secciones previas, existe una variedad de materiales importantes derivados de los carbohidratos. Es claro su parecido estructural a los azúcares, pero no son aldosas o cetosas simples.

Como vimos en la **sección 25.7**, los azúcares desoxi tienen estructuras con un átomo de oxígeno "faltante". Esto es, se reemplaza un grupo −OH por un −H. El azúcar desoxi más común es la 2-desoxirribosa, un monosacárido encontrado en el ADN (ácido desoxirribonucleico). Nótese que la 2-desoxirribosa existe en disolución acuosa como una mezcla compleja en equilibrio de formas furanosa y piranosa.

α-D-2-Desoxirribopiranosa (40%) (+ 35% del anómero β) **(0.7%)** **α-D-2-Desoxirribofuranosa (13%) (+ 12% del anómero β)**

Los azúcares amino, como la D-glucosamina, tienen un grupo −OH reemplazado por un $-NH_2$. La *N*-acetil amida derivada de la D-glucosamina es la unidad del monosacárido por medio de la cual se prepara la *quitina*, el cascarón duro que protege a los insectos y a los crustáceos. Otros azúcares amino se encuentran en los antibióticos como la estreptomicina y la gentamicina.

β-D-Glucosamina

Gentamicina (un antibiótico)

25.11 Carbohidratos de la superficie celular y virus de la influenza

Alguna vez se pensó que los carbohidratos sólo eran útiles en la naturaleza como materiales estructurales y fuentes de energía. Aunque de hecho los carbohidratos desempeñan estos propósitos, también tienen varias otras funciones bioquímicas importantes; por ejemplo, como notó en la **sección 25.6**, los glicoconjugados están centralmente involucrados en el reconocimiento célula-célula, el proceso crítico por medio del cual un tipo de célula se distingue de otra. Las cadenas de polisacáridos pequeños, unidas de modo covalente por enlaces glicósido a grupos −OH o $-NH_2$ en las proteínas, actúan como marcadores bioquímicos en las superficies celulares, como lo ilustra el virus de la influenza.

Cada año, los brotes estacionales de influenza se producen en todo el mundo, por lo general sin previo aviso en particular. Estos brotes son causados por los subtipos de virus de la influenza conocidos que ya están presentes en la población y por lo general se pueden controlar o prevenir mediante la vacunación. Cada 10 a 40 años, sin embargo, un subtipo nuevo y virulento nunca antes visto en humanos aparece. El resultado puede ser una pandemia mundial, capaz de causar gran perturbación y matar a millones de personas.

Tres de tales pandemias golpearon a la población en el siglo XX, la más grave fue la "gripe española" de 1918-1919 que mató a unos 50 millones de personas en todo el mundo, incluyendo a muchos adultos jóvenes sanos. Ahora ha pasado más de 40 años desde la última pandemia, una epidemia de "gripe de Hong Kong" apareció en 1968-1969, y muchos funcionarios de salud pública temen que otra pueda ocurrir pronto.

Dos brotes de gripe potencialmente graves se han producido en los últimos años. El primero, descubierto en 1997, es comúnmente llamada "gripe aviar", la segunda, que se encontró a principios de 2009, es la "gripe porcina". La gripe aviar es causada por la transferencia a los seres humanos de un virus aviar H5N1 que ha matado a decenas de millones de aves, principalmente en el sudeste de Asia. La infección humana por este virus se observó por primera vez en Hong Kong en 1997 y para mediados de 2010, 503 casos con 299 muertes han sido confirmados en 15 países. La gripe porcina es causada por un virus H1N1 que está muy estrechamente relacionado con el virus de 1918 y ahora se encuentra en los cerdos. El virus parece propagarse rápidamente en los seres humanos, más de 3000 casos fueron encontrados en los primeros 2 meses después de que fuera identificado. A mediados de 2010 se había informado de 18,449 muertes en 214 países.

Las clasificaciones de H5N1 y H1N1 para las dos cepas virales se basan en el comportamiento de los dos tipos de glicoproteínas que cubren la superficie viral, la hemaglutinina (H, tipo 5 o tipo 1) y neuraminidasa (N, tipo 1), una enzima. La infección se produce cuando una partícula viral o *virión*, se une a la parte de ácido siálico **(sección 25.7)** de una glicoproteína receptora en la célula objetivo y luego es absorbida por la célula. Nuevas partículas virales se producen dentro de la célula infectada, se regresan y son atrapadas otra vez por el ácido siálico unido a las glicoproteínas receptoras de la superficie celular. Finalmente, la enzima neuraminidasa en la superficie viral rompe el vínculo entre la glicoproteína del receptor y el ácido siálico, liberando así el virión, lo que le permite invadir una nueva célula **(figura 25.12)**.

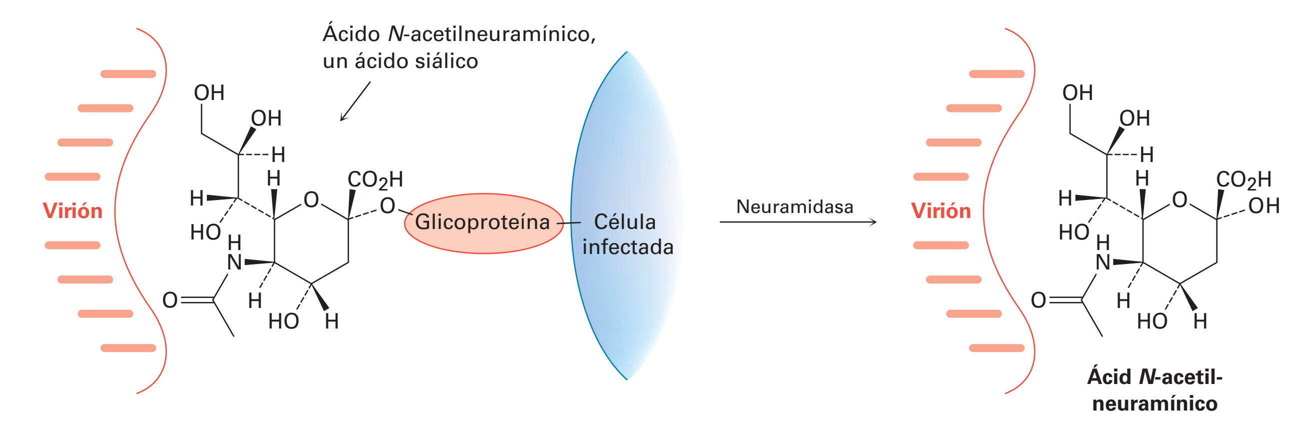


Figura 25.12 La liberación de un virión recién formado a partir de una célula infectada se produce cuando la neuraminidasa, presente en la superficie del virión, rompe el enlace que une al virión con una molécula de ácido siálico en una glicoproteína receptora de la célula infectada.

Entonces, ¿qué se puede hacer para limitar la severidad de una pandemia de influenza? El desarrollo de una vacuna es el único medio para limitar la propagación del virus, pero los trabajos no pueden comenzar hasta que la cepa contagiosa de los virus

ha sido aislada. Hasta ese momento, la única esperanza es que un medicamento antiviral pueda limitar la severidad de la infección. El oseltamivir, comercializado como Tamiflú, y el zanamivir, comercializado como Relenza, son dos de sólo un puñado de sustancias conocidas capaces de inhibir la enzima neuraminidasa. Con la enzima bloqueada, los viriones recién formados no son liberados y la propagación de la infección en el cuerpo es limitada. Usted puede observar en la figura 25.12 la semejanza de forma entre el ácido *N*-acetilneuramínico y el oseltamivir y el zanamivir, lo que permite que las medicinas se unan y bloqueen la acción de la neuraminidasa. Desafortunadamente, el virus H1N1 de la gripe porcina ha desarrollado una resistencia casi completa al oseltamivir a un año de haber aparecido, por lo que los químicos tienen que trabajar duro para mantenerse por delante.

Oseltamivir (Tamiflú)

Zanamivir (Relenza)

UNA MIRADA MÁS PROFUNDA Dulzor

Diga la palabra *azúcar* y la mayoría de las personas pensarán inmediatamente en caramelos, postres y golosinas con sabor dulce. De hecho, la mayor parte de los carbohidratos simples *tienen* un sabor dulce, pero el grado de dulzor varía enormemente de un azúcar a otro. Con la sacarosa (azúcar de mesa) como punto de referencia, la fructosa es casi el doble de dulce, pero la lactosa sólo es una sexta parte de dulce. No obstante las comparaciones son difíciles debido a que el dulzor percibido varía dependiendo de la concentración de la disolución que se esté probando; sin embargo, por lo general se acepta el orden que se muestra en la tabla 25.1.

El azúcar real proviene de campos de caña de azúcar como éste.

Tabla 25.1 **Dulzor de algunos azúcares y sustitutos del azúcar**

Nombre	Tipo	Dulzor
Lactosa	Disacarido	0.16
Glucosa	Monosacárido	0.75
Sacarosa	Disacarido	1.00
Fructosa	Monosacárido	1.75
Aspartame	Sintético	180
Acesulfame-K	Sintético	200
Sacarina	Sintético	350
Sucralosa	Semisintético	600
Alitame	Semisintético	2000

(continúa)

(continuación)

El deseo de muchas personas de disminuir su ingesta calórica ha conducido al desarrollo de endulzantes sintéticos como la sacarina, el aspartame, el acesulfame y la sucralosa. Todos son mucho más dulces que los azúcares naturales, por lo que la elección de uno u otro depende del gusto personal, de las regulaciones gubernamentales y de la estabilidad ante el calor (para la repostería). La sacarina, el endulzante sintético más antiguo ha sido utilizado por más de un siglo, aunque deja un resabio metálico. Al principio de la década de 1970 surgieron dudas acerca de su seguridad y carcinogenicidad potencial, pero ahora ha quedado libre de esas sospechas.

El acesulfame de potasio, uno de los endulzantes aprobados más recientemente, ha demostrado ser extremadamente popular en las bebidas carbónicas (refrescos) debido a que tiene poco resabio. La sucralosa, otro endulzante aprobado recientemente, es particularmente útil en la repostería debido a su estabilidad a temperaturas altas. ¡Se afirma que el alitame, aún no aprobado para su venta en Estados Unidos pero que probablemente lo estará pronto, es 2000 veces más dulce que la sacarosa! y, al igual que el acesulfame-K, no tiene resabio. De los cinco endulzantes sintéticos enlistados en la tabla 25.1, sólo la sucralosa tiene un claro parecido estructural a un carbohidrato, pero difiere de forma considerable en que contiene tres átomos de cloro. El aspartame y el alitame son dipéptidos.

Sacarina

Aspartame

Acesulfame de potasio

Sucralosa

Alitame

Resumen

Términos clave

ácido aldárico, 1021
ácido aldónico, 1020
ácido urónico, 1021
alditol, 1020
aldosa, 1002
anómero α, anómero β, 1012
azúcar amino, 1024
azúcar D, 1007

Ahora que hemos visto todos los grupos funcionales comunes y los tipos de reacción, nuestro enfoque ha cambiado a observar las clases principales de moléculas biológicas. Los **carbohidratos** son aldehídos y cetonas polihidroxilados. Se clasifican de acuerdo con el número de átomos de carbono y el tipo de grupo carbonilo que contienen; por ejemplo, la glucosa es una aldohexosa, un azúcar aldehído de seis carbonos. Los **monosacáridos** se clasifican adicionalmente como **azúcares D** o **azúcares L**, dependiendo de la estereoquímica del centro quiral más alejado del grupo carbonilo. Con frecuencia la estereoquímica de los carbohidratos se representa utilizando **proyecciones de Fischer**, las cuales representan a un centro quiral como la intersección de dos líneas cruzadas.

Los monosacáridos existen por lo general como hemiacetales cíclicos en vez de como aldehídos o cetonas de cadena abierta. El enlace hemiacetal resulta de la reacción del grupo carbonilo con un grupo −OH alejado a tres o cuatro átomos de carbono. Un hemiacetal cíclico de cinco miembros se llama **furanosa** y un hemiacetal cíclico de seis miembros se llama **piranosa**. La ciclación conduce a la formación de un centro quiral nuevo y a la producción de dos hemiacetales diastereoméricos, llamados **anómeros alfa (α)** y **beta (β)**.

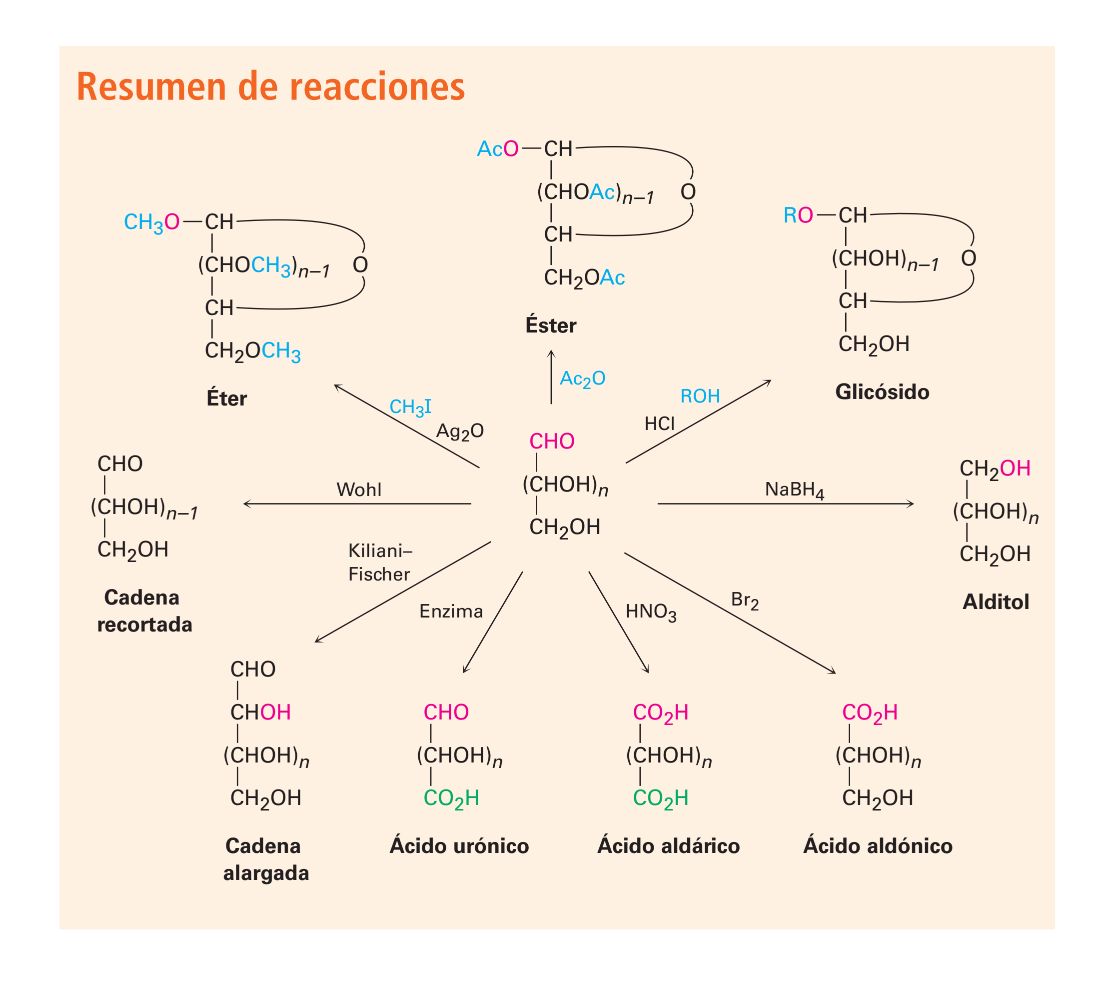
La mayor parte de la química de los monosacáridos es la familiar de los alcoholes y de los aldehídos/cetonas; por tanto, los grupos hidroxilo de los carbohidratos forman ésteres y éteres. El grupo carbonilo de un monosacárido puede reducirse con $NaBH_4$ para formar un **alditol**, oxidarse con Br_2 acuoso para formar un **ácido aldónico**, oxidarse con HNO_3 para formar un **ácido aldárico**, oxidarse enzimáticamente para formar un **ácido urónico** o tratarse con un alcohol en presencia de un ácido para formar un **glicósido**. Los monosacáridos también pueden alargar su cadena por la **síntesis de Kiliani-Fischer** multipasos y pueden acortarla por la **degradación de Wohl**.

Los **disacáridos** son carbohidratos complejos en los que azúcares simples están unidos por un enlace glicósido entre el **centro anomérico** de una unidad y un hidroxilo de la segunda unidad. Los azúcares pueden ser los mismos, como en la maltosa y en la celobiosa, o diferentes, como en la lactosa y la sacarosa. El enlace glicosídico puede ser α (maltosa) o β (celobiosa, lactosa) y puede involucrar cualquier hidroxilo del segundo azúcar. Es más común un enlace 1→4 (celobiosa, maltosa), pero también se conocen otros como el 1→2 (sacarosa). Los **polisacáridos**, como la celulosa, el almidón y el glucógeno, se utilizan en la naturaleza como materiales estructurales, como medios de almacenaje de energía a largo plazo y como marcadores en la superficie celular.

Términos clave (continuación)

azúcar desoxi, 1024
azúcar L, 1007
azúcar reductor, 1020
azúcar simple, 1001
carbohidrato, 1000
carbohidrato complejo, 1001
centro anomérico, 1012
cetosa, 1002
disacárido, 1025
furanosa, 1012
glucósido, 1016
monosacárido, 1001
mutarrotación, 1013
piranosa, 1011
polisacárido, 1028
proyección de Fischer, 1002

Resumen de reacciones



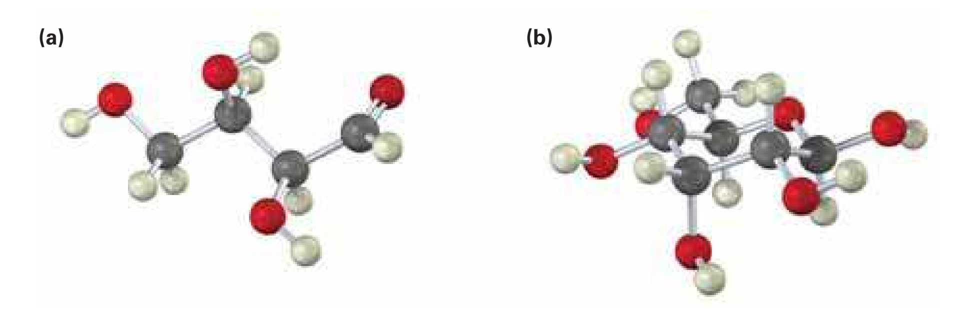
| Ejercicios

OWL Versiones interactivas de estos problemas están disponibles en OWL para Química orgánica.

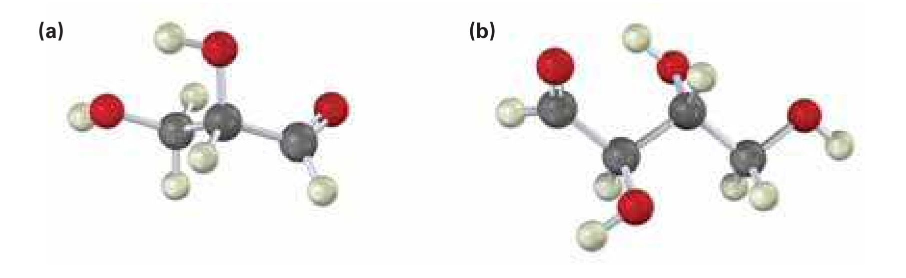
Visualización de la química

(Los problemas 25.1 a 25.25 aparecen dentro del capítulo.)

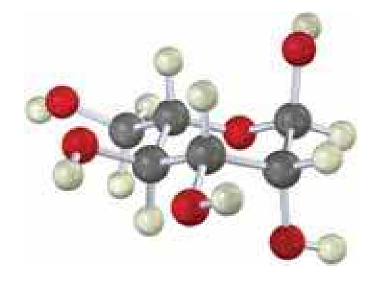
25.26 Identifique las siguientes aldosas y diga si cada una es un azúcar D o L.



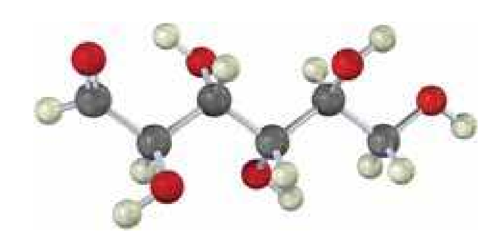
25.27 Dibuje las proyecciones de Fischer de las siguientes moléculas, colocando de la manera habitual el grupo carbonilo en la parte superior. Identifique cada una como azúcar D o L.



25.28 La siguiente estructura es la de una L-aldohexosa en su forma piranosa. Identifíquela y diga si es un anómero α o β.



25.29 El modelo siguiente es de una aldohexosa:



(a) Dibuje las proyecciones de Fischer del azúcar, su enantiómero y su diastereómero.
(b) ¿Es un azúcar D o un azúcar L? Explique.
(c) Dibuje el anómero β del azúcar en su forma furanosa.

Problemas adicionales

Estructuras de carbohidratos

25.30 Clasifique cada uno de los siguientes azúcares. (Por ejemplo, la glucosa es una aldohexosa.)

(a)
CH_2OH
C=O
CH_2OH

(b)
CH_2OH
H—C—OH
C=O
H—C—OH
CH_2OH

(c)
CHO
H—C—OH
HO—C—H
H—C—OH
HO—C—H
H—C—OH
CH_2OH

25.31 Escriba estructuras de cadena abierta para los siguientes:
(a) Una cetotetrosa **(b)** Una cetopentosa
(c) Una desoxialdohexosa **(d)** Un azúcar amino de cinco carbonos

25.32 ¿Cuál es la relación estereoquímica de la D-ribosa con la L-xilosa? ¿Qué generalizaciones puede hacer acerca de las siguientes propiedades de los dos azúcares?
(a) Punto de fusión **(b)** Solubilidad en agua
(c) Rotación específica **(d)** Densidad

25.33 ¿El ácido ascórbico (vitamina C) tiene una configuración D o L?

HO—C=C—OH
C=O
H—C—O (anillo)
HO—C—H
CH_2OH

Ácido ascórbico

25.34 Dibuje la forma furanosa tridimensional del ácido ascórbico (problema 25.32) y asigne la estereoquímica *R* o *S* a cada centro quiral.

25.35 Asigne la configuración *R* o *S* a cada centro quiral en las siguientes moléculas:

(a) (b) (c)

25.36 Dibuje proyecciones de Fischer de las siguientes moléculas:

(a) El enantiómero *S* del 2-bromobutano

(b) El enantiómero *R* de la alanina, $CH_3CH(NH_2)CO_2H$

(c) El enantiómero *R* del ácido 2-hidroxipropanoico

(d) El enantiómero *S* del 3-metilhexano

25.37 Dibuje proyecciones de Fischer para las dos aldoheptosas D cuya estereoquímica en C3, C4, C5 y C6 es la misma que la de la D-glucosa en C2, C3, C4 y C5.

25.38 La siguiente estructura cíclica corresponde a la alosa. ¿Es una forma furanosa o una piranosa? ¿Es un anómero α o β? ¿Es un azúcar D o L?

25.39 ¿Cuál es el nombre completo del siguiente azúcar?

25.40 Escriba los siguientes azúcares en sus formas de cadena abierta:

(a) (b) (c)

25.41 Dibuje la D-ribulosa en su forma de β-hemiacetal cíclico de cinco miembros.

Ribulosa

25.42 Observe la estructura de la D-talosa en la figura 25.3 y dibuje el anómero β en su forma piranosa. Identifique como axiales o ecuatoriales los sustituyentes en el anillo.

Reacciones de carbohidratos

25.43 Dibuje estructuras para los productos que esperaría obtener de la reacción de β-D-talopiranosa con cada uno de los siguientes reactivos:
(a) $NaBH_4$ en H_2O **(b)** HNO_3 diluido y caliente **(c)** Br_2, H_2O
(d) CH_3CH_2OH, HCl **(e)** CH_3I, Ag_2O **(f)** $(CH_3CO)_2O$, piridina

25.44 ¿Cuántas D-2-cetohexosas son posibles? Dibújelas.

25.45 Una de las D-2-cetohexoasas se llama *sorbosa*. En el tratamiento con $NaBH_4$, la sorbosa produce una mezcla de gulitol e iditol. ¿Cuál es la estructura de la sorbosa?

25.46 Otra D-2-cetohexosa, la *psicosa*, produce una mezcla de alitol y altritol cuando se reduce con $NaBH_4$. ¿Cuál es la estructura de la psicosa?

25.47 La L-gulosa puede prepararse a partir de la D-glucosa por una ruta que comienza con la oxidación del ácido D-glucárico, el cual se cicla para formar dos lactonas con anillo de seis miembros. El separar las lactonas y reducirlas con una amalgama de sodio da D-glucosa y L-gulosa. ¿Cuáles son las estructuras de las dos lactonas y cuál se reduce a L-gulosa?

25.48 La genciobiosa, un disacárido raro que se encuentra en el azafrán y en la genciana, es un azúcar reductor y únicamente forma D-glucosa en la hidrólisis con un ácido acuoso. La reacción de la genciobiosa con yodometano y Ag_2O produce un derivado octametilo, el cual puede hidrolizarse con un ácido acuoso para dar 1 equivalente de 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-glucopiranosa y 1 equivalente de 2,3,4-tri-*O*-metil-D-glucopiranosa. Si la genciobiosa contiene un enlace β-glicósido, ¿cuál es su estructura?

Problemas generales

25.49 Todas las aldosas exhiben mutarrotación; por ejemplo, la α-D-galactopiranosa tiene una $[\alpha]_D = +150.7$ y la β-D-galactopiranosa tiene una $[\alpha]_D = +52.8$. Si se disuelve cualquier anómero en agua y se permite que alcance el equilibrio, la rotación específica de la disolución es de +80.2. ¿Cuáles son los porcentajes de cada anómero en equilibrio? Dibuje las formas piranosa de ambos anómeros.

25.50 ¿Qué otra D-aldohexosa da el mismo alditol que la D-talosa?

25.51 ¿Cuáles de las ocho aldohexosas D dan los mismos ácidos aldáricos que sus enantiómeros L?

25.52 ¿Cuál de las otras tres D-aldopentosas da el mismo ácido aldárico que la D-lixosa?

25.53 Dibuje la estructura de la L-galactosa y responda las siguientes preguntas:
(a) ¿Cuáles otras aldohexosas dan el mismo ácido aldárico que la L-galactosa en la oxidación con HNO_3 caliente?
(b) ¿La otra aldohexosa es un azúcar D o un azúcar L?
(c) Dibuje esta otra aldohexosa en su conformación piranosa más estable.

25.54 La galactosa, uno de los ocho monosacáridos esenciales (sección 25.7), se biosintetiza a partir de la UDP-glucosa por medio de la enzima galactosa 4-epimerasa, donde UDP = difosfato de uridililo (un difosfato de ribonucleótido; sección 28.1). La enzima requiere NAD^+ para la actividad (sección 17.7), pero no es un reactivo estequiométrico y el NADH no es el producto final de la reacción. Proponga un mecanismo.

CH_2OH HO HO OH O O O O—P—O—P—O—Uridina O^- O^- (NAD^+) HO CH_2OH HO OH O O O O—P—O—P—O—Uridina O^- O^-

UDP-Glucosa **UDP-Galactosa**

25.55 La manosa, uno de los ocho monosacáridos esenciales (sección 25.7), se biosintetiza como su derivado 6-fosfato a partir de la 6-fosfato de fructosa. No se requiere cofactor de la enzima. Proponga un mecanismo.

$^{2-}O_3POCH_2$ CH_2OH O HO OH OH → $^{2-}O_3POCH_2$ OH O HO HO OH

6-Fosfato de fructosa **6-Fosfato de manosa**

25.56 La glucosamina, uno de los ocho monosacáridos esenciales (sección 25.7), se biosintetiza como derivado 6-fosfato a partir de la 6-fosfato de fructosa por la reacción con amoniaco. Proponga un mecanismo.

$^{2-}O_3POCH_2$ CH_2OH O HO OH OH NH_3 H_2O $^{2-}O_3POCH_2$ O HO HO OH NH_2

6-Fosfato de fructosa **6-Fosfato de glucosamina**

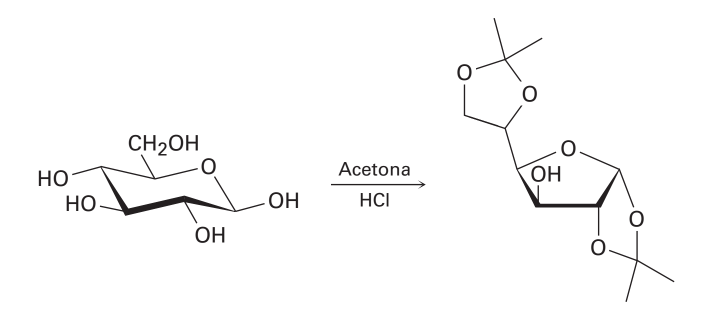
25.57 La amigdalina, o laetrilo, es un glicósido cianogénico aislado en 1830 a partir de las semillas de almendra y de albaricoque. La hidrólisis ácida de la amigdalina libera HCN junto con benzaldehído y 2 equivalentes de D-glucosa. Si la amigdalina es un *β*-glicósido de la cianohidrina del benzaldehído con genciobiosa (problema 21.56), ¿cuál es su estructura?

25.58 La trehalosa es un disacárido no reductor que es hidrolizado por un ácido acuoso para producir dos equivalentes de D-glucosa. La metilación seguida por hidrólisis produce equivalentes de 2,3,4,6-tetra-*O*-metilglucosa. ¿Cuántas estructuras son posibles para la trehalosa?

25.59 La trehalosa (problema 25.58) es rota por enzimas que hidrolizan α-glicósidos pero no por enzimas que hidrolizan β-glicósidos. ¿Cuál es la estructura y el nombre sistemático de la trehalosa?

25.60 La isotrehalosa y la neotrehalosa son similares químicamente a la trehalosa (problemas 25.58 y 25.59) excepto en que la neotrehalosa sólo es hidrolizada por enzimas β-glicosidasas, mientras que la isotrehalosa es hidrolizada por enzimas α y β-glicosidasas. ¿Cuáles son las estructuras de la isotrehalosa y de la neotrehalosa?

25.61 La D-glucosa reacciona con acetona en presencia de un ácido para producir la 1,2 : 5,6-diisopropilideno-D-glucofuranosa no reductora. Proponga un mecanismo.



1,2 : 5,6-Diisopropilideno-D-glucofuranosa

25.62 La D-manosa reacciona con acetona para dar un derivado de diisopropilideno (problema 25.61) que sigue siendo reductor hacia el reactivo de Tollens. Proponga una estructura probable para este derivado.

25.63 La glucosa y la manosa puede interconvertirse (en rendimiento bajo) por el tratamiento con NaOH acuoso diluido. Proponga un mecanismo.

25.64 Proponga un mecanismo que explique el hecho de que el ácido D-glucónico y el ácido D-manónico se interconvierten cuando se calientan en el disolvente piridina.

25.65 Los *ciclitoles* son un grupo de derivados de azúcares carboxílicos que tienen la formulación general 1,2,3,4,5,6-ciclohexanohexol. ¿Cuántos ciclitoles estereoisómeros son posibles? Dibuje sus conformaciones de silla.

25.66 El compuesto **A** es una D-aldopentosa que puede oxidarse a un ácido aldárico ópticamente inactivo **B**. En la extensión de la cadena de Kiliani-Fischer, **A** se convierte en **C** y **D**; **C** puede oxidarse a un ácido aldárico ópticamente activo **E**, pero **D** se oxida a un ácido aldárico ópticamente inactivo **F**. ¿Cuáles son las estructuras de **A-F**?

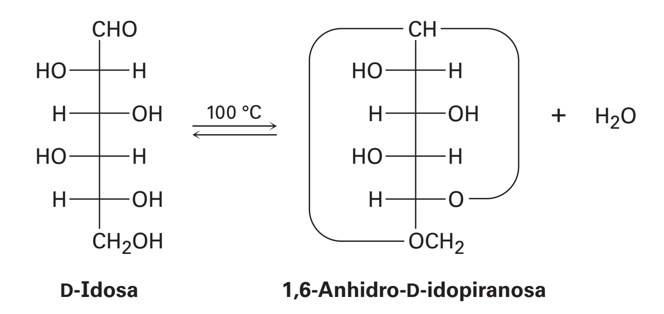
25.67 Los azúcares simples experimentan una reacción con la fenilhidracina, $PhNHNH_2$, para producir derivados cristalinos llamados *osazonas*; sin embargo, la reacción es un poco compleja como muestra el hecho de que la glucosa y la fructosa producen la misma osazona.

CHO | H—OH | HO—H | H—OH | H—OH | CH_2OH — 3 equiv $PhNHNH_2$ → H–C=N—NHPh | C=N—NHPh | HO—H | H—OH | H—OH | CH_2OH ← 3 equiv $PhNHNH_2$ — CH_2OH | C=O | HO—H | H—OH | H—OH | CH_2OH

D-Glucosa $+ NH_3 + PhNH_2 + 2\ H_2O$ **D-Fructosa**

(a) Dibuje la estructura del tercer azúcar que produce la misma osazona que la glucosa y la fructosa.
(b) Utilizando la glucosa como ejemplo, el primer paso en la formación de osazonas es la reacción del azúcar con fenilhidracina para producir una imina llamada *fenilhidrazona*. Dibuje la estructura del producto.
(c) El segundo y tercer pasos en la formación de osazona son la tautomerización de la fenilhidrazona para dar un enol, seguida por la eliminación de la anilina para dar una ceto imina. Dibuje las estructuras del tautómero enol y de la ceto imina.
(d) El paso final es la reacción de la ceto imina con 2 equivalentes de fenilhidracina para producir la osazona más amoniaco. Proponga un mecanismo para este paso.

25.68 Cuando se calienta a 100 °C, la D-idosa experimenta una pérdida reversible de agua y existe principalmente como 1,6-anhidro-D-idopiranosa.



(a) Dibuje la D-idosa en su forma piranosa, mostrando la conformación de silla más estable del anillo.
(b) ¿Cuál es más estable, la α-D-idopiranosa o la β-D-idopiranosa? Explique.
(c) Dibuje la 1,6-anhidro-D-idopiranosa en su conformación más estable.
(d) Cuando se calienta a 100 °C, en las mismas condiciones que se utilizan para la D-idosa, la D-glucosa no pierde agua ni existe en una forma 1,6-anhidro. Explique.

25.69 La acetil coenzima A (acetil CoA) es el intermediario clave en el metabolismo de los alimentos. ¿Qué azúcar está presente en la acetil CoA?

Acetil coenzima A

25.70 Uno de los pasos en la ruta biológica del metabolismo de los carbohidratos es la conversión de la 1,6-disfosfato de fructosa en fosfato de dihidroxiacetona y 3-fosfato de gliceraldehído. Proponga un mecanismo para la transformación.

1,6-Difosfato de fructosa → **Fosfato de dihidroxiacetona** + **3-Fosfato de gliceraldehído**

25.71 La L-fucosa, uno de los ocho monosacáridos esenciales (sección 25.7), se biosintetiza a partir de la GDP-D-manosa por la secuencia de reacción de tres pasos siguiente, donde GDP = difosfato de guanosina (un difosfato de ribonucleósido; sección 28.1):

GDP-D-Manosa →(1) →(2) →(3) **GDP-L-Fucosa**

(a) El paso 1 involucra una oxidación a una cetona, una deshidratación a una enona y una reducción conjugada. El paso requiere $NADP^+$, pero no se forma NADPH como un producto final de la reacción. Proponga un mecanismo.

(b) El paso 2 lleva a cabo dos epimerizaciones y utiliza sitios ácidos y básicos en la enzima, pero no requiere una coenzima. Proponga un mecanismo.

(c) El paso 3 requiere NADPH como coenzima. Muestre el mecanismo.

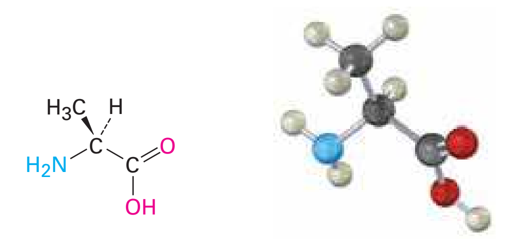
26

Los ladrillos de la vida que llamamos proteínas fueron nombradas así por Proteo, el antiguo dios griego del mar cuyo nombre significa “primero” o “primordial”.

Biomoléculas: aminoácidos, péptidos y proteínas

Las *proteínas* se encuentran en todos los organismos vivos, son de muchos tipos diferentes y desempeñan muchas funciones biológicas distintas. La queratina de la piel y las uñas, la fibroína de la seda y las telarañas, y la estimación de 50,000 o más enzimas que catalizan las reacciones biológicas en nuestros cuerpos son todas proteínas. Independientemente de su función, todas las proteínas están construidas de muchas unidades de *aminoácidos* unidos entre sí en una cadena larga.

Los aminoácidos, como su nombre lo implica, son bifuncionales. Contienen un grupo amino básico y un grupo carboxilo ácido.



Alanina, un aminoácido

Su valor como bloques de construcción para formar proteínas se deriva del hecho de que los aminoácidos pueden asociarse entre sí en cadenas largas formando enlaces amida entre el $-NH_2$ de un aminoácido y el $-CO_2H$ de otro. Para propósitos de clasificación, las cadenas con menos de 50 aminoácidos con frecuencia se llaman **péptidos**, mientras que el término **proteína** se utiliza para cadenas más grandes.

Enlaces amida

Muchos $H_2N-CH(R)-CO-OH \longrightarrow -[NH-CH(R)-CO]_n-$

OWL Ingrese a OWL para Química orgánica en **www.cengage.com/owl** para ver tutoriales y simulaciones, desarrollar habilidades para resolver problemas y una completa asignación de tareas en línea por parte de su profesor.

¿Por qué este capítulo? Continuando con nuestro estudio de las clases principales de biomoléculas, en este capítulo nos enfocaremos en los aminoácidos, los bloques de construcción fundamentales a partir de los cuales se forman en nuestros cuerpos aproximadamente 150,000 proteínas. Veremos cómo los aminoácidos se incorporan en proteínas y las estructuras de estas proteínas. Cualquier comprensión de la química biológica sería imposible sin este conocimiento.

26.1 Estructuras de los aminoácidos

En las **secciones 20.3 y 24.5** vimos que un grupo carboxilo se desprotona y existe como el anión carboxilato a un pH fisiológico de 7.3, mientras que un grupo amino se protona y existe como el catión amonio. Por esta razón, los aminoácidos existen en disolución acuosa principalmente en la forma de un ion dipolar, o **zwitterion** (del alemán *zwitter*, que significa "híbrido").

$H_3C-CH(NH_2)-COOH \rightleftharpoons H_3C-CH(\overset{+}{N}H_3)-CO_2^-$

(sin carga) (zwitterion)

Alanina

Los zwitteriones de los aminoácidos son sales internas y, por lo tanto, tienen muchas de las propiedades físicas asociadas con las sales. Tienen momentos dipolares grandes, son relativamente solubles en agua pero insolubles en hidrocarburos y son sustancias cristalinas con puntos de fusión relativamente altos. Además, los aminoácidos son *anfóteros*, ya que pueden reaccionar como ácidos o como bases, dependiendo de las circunstancias. En disolución ácida acuosa, un zwitterion de aminoácido es una base que *acepta* un protón en su grupo $-CO_2^-$ para producir un catión. En la disolución básica acuosa, el zwitterion es un ácido que pierde un protón de su grupo $-NH_3^+$ para formar un anión.

En disolución ácida $R-CH(\overset{+}{N}H_3)-CO_2^- + H_3O^+ \rightleftharpoons R-CH(\overset{+}{N}H_3)-COOH + H_2O$

En disolución básica $R-CH(\overset{+}{N}H_3)-CO_2^- + OH^- \rightleftharpoons R-CH(NH_2)-CO_2^- + H_2O$

En la tabla 26.1 se muestran las estructuras, las abreviaturas (de tres y de una letra) y los valores del pK_a de los 20 aminoácidos que se encuentran comúnmente en las proteínas. Todos son **α-aminoácidos**, lo que significa que el grupo amino en cada uno es un sustituyente en el átomo de carbono α, el siguiente al grupo carbonilo. Diecinueve

Tabla 26.1 Los 20 aminoácidos comunes en las proteínas

Nombre	Abreviaturas		PM	Estructura	pK_a α-CO_2H	pK_a α-NH_3^+	pK_a de la cadena lateral	p*I*
Aminoácidos neutros								
Alanina	Ala	A	89		2.34	9.69	—	6.01
Asparagina	Asn	N	132		2.02	8.80	—	5.41
Cisteína	Cis	C	121		1.96	10.28	8.18	5.07
Glutamina	Gln	Q	146		2.17	9.13	—	5.65
Glicina	Gli	G	75		2.34	9.60	—	5.97
Isoleucina	Ile	I	131		2.36	9.60	—	6.02
Leucina	Leu	L	131		2.36	9.60	—	5.98
Metionina	Met	M	149		2.28	9.21	—	5.74
Fenilalanina	Fen	F	165		1.83	9.13	—	5.48
Prolina	Pro	P	115		1.99	10.60	—	6.30

Tabla 26.1 Los 20 aminoácidos comunes en las proteínas (*continuación*)

Nombre	Abreviaturas		PM	Estructura	pK_a α-CO_2H	pK_a α-NH_3^+	pK_a de la cadena lateral	p*I*
Aminoácidos neutros (*continuación*)								
Serina	Ser	S	105		2.21	9.15	—	5.68
Treonina	Tre	T	119		2.09	9.10	—	5.60
Triptófano	Trp	W	204		2.83	9.39	—	5.89
Tirosina	Tir	Y	181		2.20	9.11	10.07	5.66
Valina	Val	V	117		2.32	9.62	—	5.96
Aminoácidos ácidos								
Ácido aspártico	Asp	D	133		1.88	9.60	3.65	2.77
Ácido glutámico	Glu	E	147		2.19	9.67	4.25	3.22
Aminoácidos básicos								
Arginina	Arg	R	174		2.17	9.04	12.48	10.76
Histidina	His	H	155		1.82	9.17	6.00	7.59
Lisina	Lis	K	146		2.18	8.95	10.53	9.74

de los 20 aminoácidos son aminas primarias, RNH_2, y únicamente difieren en la naturaleza del sustituyente unido al carbono α, llamado **cadena lateral**. La prolina es una amina secundaria y el único aminoácido en el que los átomos de nitrógeno y de carbono α son parte de un anillo de cinco miembros de pirrolidina.

Cadena lateral

Un α-aminoácido primario

Prolina, un α-aminoácido secundario

Además de los 20 aminoácidos que se encuentran comúnmente en las proteínas, otros dos —selenocisteína y pirrolisina— se encuentran en algunos organismos y también se encuentran en la naturaleza más de 700 aminoácidos no proteínicos. Por ejemplo, el ácido γ-aminobutírico (GABA) se encuentra en el cerebro y actúa como un neurotransmisor; la homocisteína se encuentra en la sangre y se le asocia a las enfermedades cardiacas coronarias, y la tiroxina se encuentra en la glándula tiroides, donde actúa como una hormona.

Selenocisteína

Pirrolisina

Ácido γ-aminobutírico

Homocisteína

Tiroxina

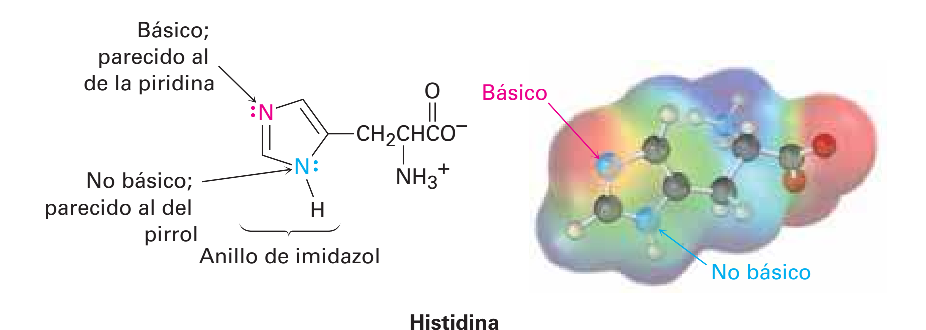
A excepción de la glicina, $H_2NCH_2CO_2H$, los carbonos α de los aminoácidos son centros quirales. Por lo tanto, son posibles dos enantiómeros de cada uno, pero la naturaleza sólo utiliza uno para construir proteínas. En las proyecciones de Fischer, el estado natural de los aminoácidos se representa al colocar el grupo $-CO_2^-$ en la parte superior y la cadena lateral abajo, como si se representara un carbohidrato **(sección 25.2)** y colocando el grupo $-NH_3^+$ a la izquierda. Debido a su similitud estereoquímica

con los azúcares L **(sección 25.3)**, con frecuencia los α-aminoácidos que se encuentran en estado natural se refieren como aminoácidos L.

CO_2^- / $H_3\overset{+}{N}$—C—H / CH_3	CO_2^- / $H_3\overset{+}{N}$—C—H / CH_2OH	CO_2^- / $H_3\overset{+}{N}$—C—H / CH_2SH	[CHO / HO—C—H / CH_2OH]
L-Alanina	**L-Serina**	**L-Cisteína**	**L-Gliceraldehído**
(*S*)-alanina	**(*S*)-serina**	**(*R*)-cisteína**	

Además, los 20 aminoácidos comunes pueden clasificarse como neutros, ácidos o básicos, dependiendo de la estructura de sus cadenas laterales. Quince de los veinte tienen cadenas laterales neutras, dos (ácido aspártico y ácido glutámico) tienen una función extra de ácido carboxílico en sus cadenas laterales y tres (lisina, arginina e histidina) tienen grupos amino básicos en sus cadenas laterales. Observe que la cisteína (un tiol) y la tirosina (un fenol), aunque es usual clasificarlos como aminoácidos neutros, tienen cadenas laterales débilmente ácidas que pueden desprotonarse en una disolución suficientemente básica.

A un pH fisiológico de 7.3 dentro de las células, se desprotonan los grupos carboxilo de la cadena lateral del ácido aspártico y del ácido glutámico y se protonan los nitrógenos básicos de la cadena lateral de la lisina y de la arginina. Sin embargo, la histidina, la cual contiene un anillo heterocíclico de imidazol en su cadena lateral, no es lo suficientemente básica como para protonarse a un pH de 7.3. Observe que sólo es básico el nitrógeno en la histidina unido con un enlace doble parecido al de la piridina. El nitrógeno unido con un enlace sencillo parecido al del pirrol no es básico debido a que su par de electrones no enlazado es parte de los seis electrones π del anillo aromático de imidazol **(sección 24.9)**.



Histidina

Los humanos son capaces de sintetizar sólo 11 de los 20 aminoácidos que se encuentran en las proteínas, llamados aminoácidos no esenciales. Los otros nueve, llamados aminoácidos esenciales, sólo se biosintetizan en plantas y microorganismos y deben obtenerse en nuestra ingesta diaria. Sin embargo, la división entre aminoácidos esenciales y no esenciales no está bien definida, por ejemplo, algunas veces la tirosina se considera no esencial debido a que los humanos pueden producirla a partir de la fenilalanina, pero la fenilalanina es esencial y debe obtenerse en la ingesta diaria. La arginina puede ser biosintetizada por los humanos, pero la mayor parte de la arginina que necesitamos proviene de nuestra ingesta diaria.

Problema 26.1

¿Cuántos de los α-aminoácidos de los mostrados en la tabla 26.1 tienen anillos aromáticos? ¿Cuántos tienen azufre? ¿Cuántos tienen alcoholes? ¿Cuántos tienen cadenas laterales de hidrocarburo?

Problema 26.2

De los 19 aminoácidos L, 18 tienen la configuración *S* en el carbono α. La cisteína es el único aminoácido L que tiene una configuración *R*. Explique.

Problema 26.3

El aminoácido treonina, ácido (2*S*,3*R*)-2-amino-3-hidroxibutanoico, tiene dos centros quirales.

(a) Dibuje una proyección de Fischer de la treonina.

(b) Dibuje una proyección de Fischer de un diastereómero de la treonina y marque sus centros quirales como *R* o *S*.

26.2 Aminoácidos y la ecuación de Henderson-Hasselbalch: los puntos isoeléctricos

De acuerdo con la ecuación de Henderson-Hasselbalch **(secciones 20.3 y 24.5)**, si conocemos tanto el pH de una disolución como el pK_a de un ácido HA, podemos calcular la relación de $[A^-]$ a [HA] en la disolución. Además, cuando pH = pK_a, las dos formas A^- y HA están presentes en cantidades iguales debido a que log 1 = 0.

$$pH = pK_a + \log\frac{[A^-]}{[HA]} \qquad o \qquad \log\frac{[A^-]}{[HA]} = pH - pK_a$$

Para aplicar la ecuación de Henderson-Hasselbalch a un aminoácido, encontremos qué especies están presentes en una disolución 1.00 M de alanina a pH = 9.00. De acuerdo con la tabla 26.1, la alanina protonada $[^+H_3NCH(CH_3)CO_2H]$ tiene un pK_{a1} = 2.34 y la alanina como un ion dipolar neutro (zwitterion) $[^+H_3NCH(CH_3)CO_2^-]$ tiene un pK_{a2} = 9.69:

$$^+H_3NCH(CH_3)COOH + H_2O \rightleftharpoons {}^+H_3NCH(CH_3)COO^- + H_3O^+ \qquad pK_{a1} = 2.34$$

$$^+H_3NCH(CH_3)COO^- + H_2O \rightleftharpoons H_2NCH(CH_3)COO^- + H_3O^+ \qquad pK_{a2} = 9.69$$

Dado que el pH de la disolución está mucho más cerca de pK_{a2} que de pK_{a1}, para el cálculo necesitamos utilizar pK_{a2}. A partir de la ecuación de Henderson-Hasselbalch, tenemos:

$$\log\frac{[A^-]}{[HA]} = pH - pK_a = 9.00 - 9.69 = -0.69$$

así

$$\frac{[A^-]}{[HA]} = \text{antilog}(-0.69) = 0.20 \qquad y \qquad [A^-] = 0.20[HA]$$

Además, sabemos que

$$[A^-] + [HA] = 1.00 \text{ M}$$

Al resolver las dos ecuaciones simultáneas se obtiene que [HA] = 0.83 y $[A^-] = 0.17$. En otras palabras, a pH = 9.00, 83% de las moléculas de alanina en una disolución 1.00 M son iones dipolares neutros (zwitteriones) y 17% están desprotonadas. Pueden realizarse cálculos similares a cualquier otro pH y en la **figura 26.1** se muestran los resultados graficados para dar la curva de titulación.

Se calcula por separado cada etapa de la curva de titulación. La primera etapa, de pH 1 a 6, corresponde a la disociación de la alanina protonada, H_2A^+. La segunda etapa, de pH 6 a 11, corresponde a la disociación de la alanina como ion dipolar neutro (zwitterion), HA. Es como si comenzáramos con H_2A^+ a pH bajo y después tituláramos con NaOH. Cuando se adiciona 0.5 equivalente de NaOH, la desprotonación de H_2A^+ se ha realizado en un 50%; cuando se adiciona 1.0 equivalente de NaOH, la desprotonación de H_2A^+ es completa y predomina HA; cuando se adicionan 1.5 equivalentes de NaOH, la desprotonación de HA se ha realizado al 50%; y cuando se adicionan 2.0 equivalentes de NaOH, la desprotonación de HA es completa.

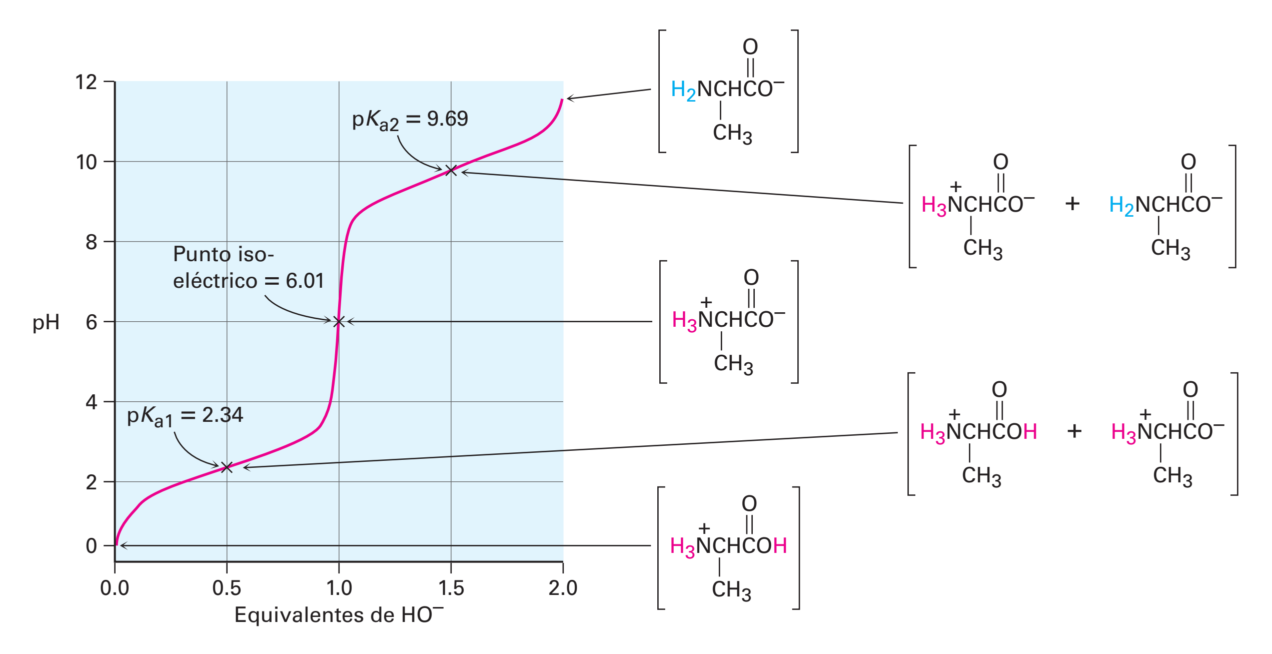
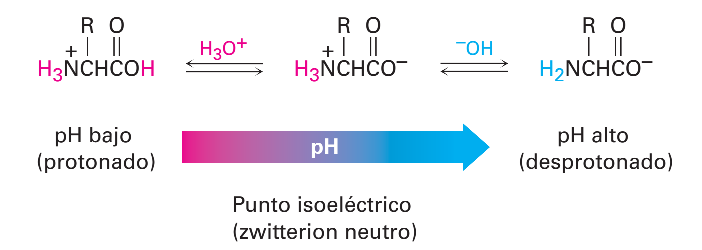


Figura 26.1 Curva de titulación para la alanina, graficada utilizando la ecuación de Henderson-Hasselbalch. Cada una de las dos etapas está graficada por separado. A pH < 1, la alanina está completamente protonada; a pH = 2.34, la alanina es una mezcla 50:50 de formas protonada y neutra; a pH de 6.01, la alanina es completamente neutra; a pH = 9.69, la alanina es una mezcla 50:50 de formas neutra y desprotonada; a pH > 11.5, la alanina está completamente desprotonada.

Observe cuidadosamente la curva de titulación en la figura 26.1. En disolución ácida, el aminoácido es protonado y existe principalmente como un catión. En disolución básica, el aminoácido es desprotonado y existe principalmente como un anión. Entre las dos está a un pH intermedio en el que el aminoácido está balanceado exactamente entre las formas aniónica y catiónica y existe principalmente como un ion

dipolar neutro (zwitterion). Este pH se llama **punto isoeléctrico (p*I*)** del aminoácido y tiene un valor de 6.01 para la alanina.



El punto isoeléctrico de un aminoácido depende de su estructura, con valores para los 20 aminoácidos comunes dados en la tabla 26.1. Los 15 aminoácidos neutros tienen puntos isoeléctricos cercanos a un pH neutro, en el intervalo de pH de 5.0 a 6.5. Los dos aminoácidos ácidos tienen puntos isoeléctricos en pH más bajos, por lo que la desprotonación del $-CO_2H$ de la cadena lateral no ocurre en su p*I* y los tres aminoácidos básicos tienen puntos isoeléctricos a pH más altos, por lo que la protonación del grupo amino de la cadena lateral no ocurre en su p*I*.

Más específicamente, el p*I* de cualquier aminoácido es el promedio de las dos constantes ácidas de disociación que involucran al ion dipolar neutro (zwitterion). Para los 13 aminoácidos con una cadena lateral neutra, el p*I* es el promedio de pK_{a1} y pK_{a2}. Para los cuatro aminoácidos con una cadena lateral fuertemente o débilmente ácida, el p*I* es el promedio de los dos valores más bajos de pK_a. Para los tres aminoácidos con una cadena lateral básica, el p*I* es el promedio de los valores más altos de pK_a.

$pK_a = 3.65$ $pK_a = 1.88$

$HOCCH_2CHCOH$ (con NH_3^+)

$pK_a = 9.60$

$$pI = \frac{1.88 + 3.65}{2} = 2.77$$

Aminoácido ácido

Ácido aspártico

$pK_a = 2.34$

CH_3CHCOH (con NH_3^+)

$pK_a = 9.69$

$$pI = \frac{2.34 + 9.69}{2} = 6.01$$

Aminoácido neutro

Alanina

$pK_a = 10.53$ $pK_a = 2.18$

$^+H_3NCH_2CH_2CH_2CH_2CHCOH$ (con NH_3^+)

$pK_a = 8.95$

$$pI = \frac{8.95 + 10.53}{2} = 9.74$$

Aminoácido básico

Lisina

De igual manera que los aminoácidos individuales tienen puntos isoeléctricos, las proteínas tienen un p*I* global debido al efecto acumulativo de todos los aminoácidos ácidos o básicos que pueden contener. Por ejemplo, la enzima lisozima tiene una preponderancia de aminoácidos básicos y por lo tanto tiene un punto isoeléctrico alto ($pI = 11.0$). Sin embargo, la pepsina tiene una preponderancia de aminoácidos ácidos y un punto isoeléctrico bajo ($pI \sim 1.0$). No es sorprendente que las solubilidades y las propiedades de las proteínas con p*I* diferentes son afectadas fuertemente por el pH del medio. La solubilidad en agua es por lo general más baja en el punto isoeléctrico, donde la proteína no tiene carga neta, y es mayor por arriba y por debajo del p*I*, donde la proteína está cargada.

Aprovechamos la ventaja de las diferencias en los puntos isoeléctricos para separar una mezcla de proteínas en sus constituyentes puros. Si utilizamos una técnica

conocida como *electroforesis*, una mezcla de proteínas se coloca cerca del centro de una tira de papel o de gel. El papel o el gel se humedece con un amortiguador acuoso (buffer) a un pH dado y los electrodos se conectan a los extremos de la tira. Cuando se aplica un potencial eléctrico, las proteínas con cargas negativas (las que se desprotonan debido a que el pH del amortiguador está por encima de su punto isoeléctrico) migran lentamente hacia el electrodo positivo. Al mismo tiempo, los aminoácidos con cargas positivas (los que se protonan debido a que el pH del amortiguador está por debajo de su punto isoeléctrico) migran hacia el electrodo negativo.

Las proteínas diferentes migran a velocidades distintas, dependiendo de sus puntos isoeléctricos y del pH del amortiguador acuoso, por lo que separan la mezcla en sus componentes puros. La **figura 26.2** ilustra esta separación para una mezcla que contiene componentes básicos, neutros y ácidos.

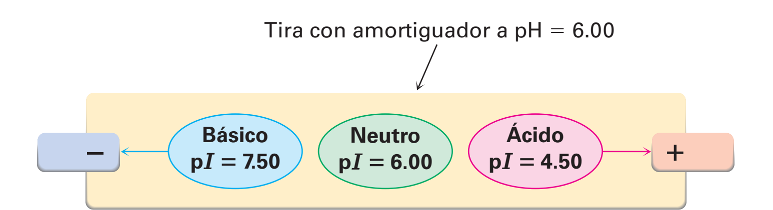


Figura 26.2 Separación de una mezcla de proteínas por electroforesis. A pH = 6.00, una proteína neutra no migra, una proteína básica se protona y migra hacia el electrodo negativo, y una proteína ácida se desprotona y migra hacia el electrodo positivo.

Problema 26.4

La hemoglobina tiene un p*I* = 6.8. ¿La hemoglobina tiene una carga negativa neta o una carga positiva neta a pH = 5.3? ¿Y a pH = 7.3?

26.3 Síntesis de aminoácidos

Los α-aminoácidos pueden sintetizarse en el laboratorio utilizando algunas de las reacciones estudiadas en los capítulos anteriores. Uno de los métodos más antiguos de síntesis de α-aminoácidos comienza con la bromación α de un ácido carboxílico cuando se trata con Br_2 y PBr_3 (la reacción de Hell-Volhard-Zelinskii; **sección 22.4**). La sustitución S_N2 del α-bromo ácido con amoniaco produce un α-aminoácido.

$$(CH_3)_2CHCH_2CH_2COOH \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ Br_2,\ PBr_3} (CH_3)_2CHCH_2CH(Br)COOH \xrightarrow[(exceso)]{NH_3} (CH_3)_2CHCH_2CH(NH_3^+)COO^-$$

Ácido 4-metilpentanoico → **Ácido 2-bromo-4-metilpentanoico** → **(*R*,*S*)-Leucina (45%)**

Problema 26.5

Muestre cómo puede preparar los siguientes α-aminoácidos a partir de los ácidos carboxílicos apropiados:

(a) Fenilalanina **(b)** Valina

Síntesis del amidomalonato

Un método más general para preparar α-aminoácidos es la *síntesis del amidomalonato*, una extensión directa de la síntesis del éster malónico **(sección 22.7)**. La reacción comienza con la conversión del acetamidomalonato de dietilo en un ion enolato cuando se trata con una base, seguida por la alquilación S_N2 con un halogenuro de alquilo primario. La hidrólisis del grupo protector amida y de los ésteres ocurre cuando el producto alquilado se calienta con un ácido acuoso, y después ocurre la descarboxilación para producir un α -aminoácido. Por ejemplo, el ácido aspártico puede prepararse a partir del bromoacetato de etilo, $BrCH_2CO_2Et$:

1. $Na^+ \ ^-OEt$
2. $BrCH_2CO_2Et$

H_3O^+, Calor

$^-O_2CCH_2CH(NH_3^+)CO_2^-$

Acetamidomalonato de dietilo

Ácido (*R,S*)-aspártico (55%)

Problema 26.6

¿Qué halogenuros de alquilo utilizaría para preparar los siguientes α-aminoácidos por el método del amidomalonato?

(a) Leucina **(b)** Histidina **(c)** Triptófano **(d)** Metionina

Aminación reductiva de α-ceto ácidos

Un tercer método para la síntesis de α-aminoácidos es por la aminación reductiva de un α-ceto ácido con amoniaco y un agente reductor. Por ejemplo, la alanina se prepara cuando se trata del ácido pirúvico con amoniaco en presencia de $NaBH_4$. Como se describió en la **sección 24.6**, la reacción procede a través de la formación de una imina intermediaria que se reduce posteriormente.

NH_3, $NaBH_4$

Ácido pirúvico **Imina intermediaria** **(*R,S*)-Alanina**

Síntesis enantioselectiva

La síntesis de un α-aminoácido a partir de un precursor aquiral por cualquiera de los métodos descritos en la sección anterior produce una mezcla racémica, con cantidades iguales de enantiómeros *S* y *R*. Sin embargo, para utilizar un aminoácido en la síntesis en el laboratorio de una proteína de origen natural, debe obtenerse el enantiómero *S* puro.

En la práctica se utilizan dos métodos para obtener aminoácidos enantioméricamente puros y una forma es resolver la mezcla racémica en sus enantiómeros puros

(sección 5.8). Sin embargo, un método más directo es utilizar una síntesis enantioselectiva para sólo preparar directamente el enantiómero *S* deseado. Como se explicó en la sección *Una mirada más profunda* del capítulo 19, la idea detrás de la síntesis enantioselectiva es encontrar un catalizador quiral de la reacción que sostendrá temporalmente una molécula del sustrato en un ambiente quiral asimétrico. Mientras está en el ambiente quiral, el sustrato puede estar más abierto a la reacción en un lado que en el otro, lo que conduce a un exceso de un producto enantiomérico sobre el otro.

Hace algunos años en la compañía Monsanto, William Knowles descubrió que los α-aminoácidos pueden prepararse enantioselectivamente por hidrogenación de un ácido (*Z*)-enamido con un catalizador de hidrogenación quiral. Por ejemplo, la (*S*)-fenilalanina se prepara con 98.7% de pureza contaminada por sólo 1.3% del enantiómero (*R*) cuando se utiliza un catalizador de rodio quiral. Por su descubrimiento, Knowles compartió el Premio Nobel de Química en 2001.

H, CO_2H, C=C, $NHCOCH_3$

1. H_2, $[Rh(DiPAMP)(COD)]^+$ BF_4^-
2. NaOH, H_2O

CO_2^-, $H_3\overset{+}{N}$, H

Un ácido (Z)-enamido **(*S*)-Fenilalanina**

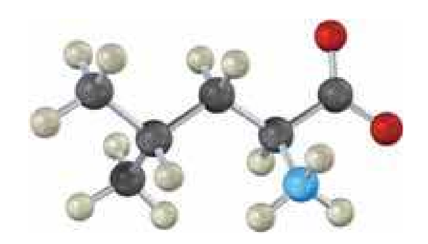
Los catalizadores más efectivos para la síntesis enantioselectiva de aminoácidos son los complejos de coordinación de rodio(I) con 1,5-ciclooctadieno (COD) y una difosfina quiral como el (*R,R*)-1,2-bis(*o*-anisilfenilfosfino)etano, el llamado ligando DiPAMP. El complejo debe su quiralidad a la presencia de los átomos de fósforo trisustituidos **(sección 5.10)**.

Ph, An, P, $\overset{+}{Rh}$, P, An, Ph BF_4^- [An = (2-metoxifenilo, OCH_3)]

$[Rh(R,R\text{-DiPAMP})(COD)]^+$ BF_4^-

Problema 26.7

Muestre cómo se puede preparar el siguiente aminoácido enantioselectivamente:



26.4 Péptidos y proteínas

Las proteínas y los péptidos son polímeros de aminoácidos en los que los aminoácidos individuales, llamados **residuos**, están unidos por enlaces amida o *enlaces peptídicos*. Un grupo amino de un residuo forma un enlace amida con el carboxilo de un segundo residuo; el grupo amino del segundo forma un enlace amida con el carboxilo de un tercero y así sucesivamente. Por ejemplo, la alanilserina es el dipéptido que resulta cuando se forma un enlace amida entre el carboxilo de la alanina y el grupo amino de la serina.

Alanina (Ala)

+

Serina (Ser)

Alanilserina (Ala-Ser)

Nótese que pueden resultar dos dipéptidos de la reacción entre la alanina y la serina, dependiendo de cuál grupo carboxilo reacciona con cuál grupo amino. Si el grupo amino de la alanina reacciona con el carboxilo de la serina, resulta la serilalanina.

Serina (Ser)

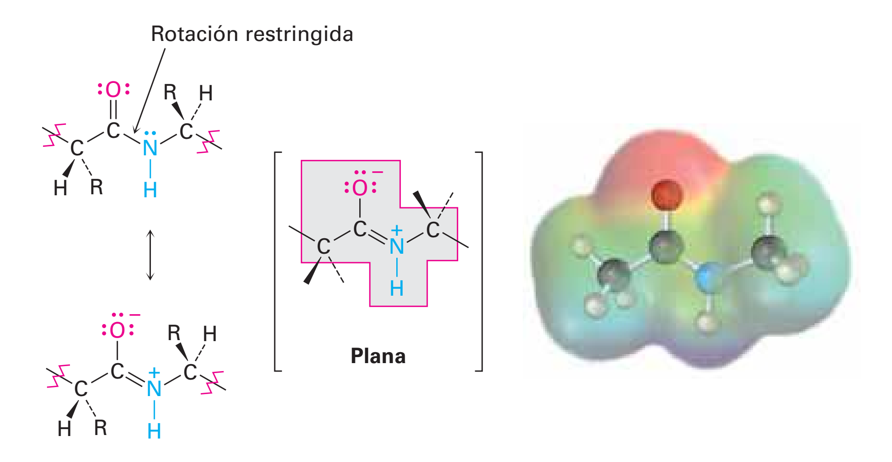
+

Alanina (Ala)

Serilalanina (Ser-Ala)

La secuencia repetitiva y extensa de átomos −N−CH−CO− que forman una cadena continua se llama **esqueleto** de la proteína. Por convención, los péptidos se escriben con el **aminoácido terminal N** (el que tiene el grupo $-NH_3^+$ libre) a la izquierda y el **aminoácido terminal C** (el que tiene el grupo $-CO_2^-$ libre) a la derecha. El nombre del péptido se indica utilizando las abreviaturas para cada aminoácido enlistadas en la tabla 26.1. Por lo tanto, la alanilserina se abrevia como Ala-Ser o A-S, y la serilalanina se abrevia como Ser-Ala o S-A. Es innecesario decir que las abreviaturas de una letra son más convenientes que las antiguas de tres letras.

El enlace amida que une aminoácidos diferentes en los péptidos no es diferente a cualquier otro enlace amida **(sección 24.3)**. El nitrógeno de la amida no es básico debido a que su par de electrones no enlazado está deslocalizado por la interacción con el grupo carbonilo. Este traslape del orbital *p* del nitrógeno con los orbitales *p* del grupo carbonilo le imparte una cierta cantidad de carácter de enlace doble al enlace C−N y restringe la rotación alrededor de él. Por lo tanto, el enlace amida es plano y el N−H está orientado a 180° del C=O.



Un segundo tipo de enlace covalente en los péptidos ocurre cuando se forma un enlace disulfuro, RS-SR, entre los dos residuos de cisteína. Como vimos en la **sección 18.8**, un disulfuro se forma por la oxidación suave de un tiol, RSH, y se rompe por la reducción suave.

Cisteína + **Cisteína** → Enlace disulfuro

Un enlace disulfuro entre los residuos de cisteína en diferentes cadenas de péptidos, conecta entre sí a las cadenas que de otra manera estarían separadas, mientras que un enlace disulfuro entre los residuos de cisteína dentro de la misma cadena forma un doblez. La insulina, por ejemplo, se compone de dos cadenas con un total de 51 aminoácidos y están unidas por dos puentes disulfuro de cisteína.

Cadena A (21 unidades): Gli-Ile-Val-Glu-Gln-Cis-Cis-Tre-Ser-IIe-Cis-Ser-Leu-Tir-Gln-Leu-Glu-Asn-Tir-Cis-Asn

Cadena B (30 unidades): Fen-Val-Asn-Glu-His-Leu-Cis-Gli-Ser-His-Leu-Val-Glu-Ala-Leu-Tir-Leu-Val-Cis-Gli-Glu-Arg-Gli-Fen-Fen-Tir-Tre-Pro-Lis-Tre

Insulina

Problema 26.8

Seis tripéptidos isoméricos contienen valina, tirosina y glicina. Nómbrelos utilizando abreviaturas de una y tres letras.

Problema 26.9

Dibuje la estructura del M-P-V-G e indique los enlaces amida.

26.5 Análisis de los aminoácidos de los péptidos

Para determinar la estructura de una proteína o de un péptido, necesitamos responder a tres preguntas: ¿qué aminoácidos están presentes? ¿Cuántos de cada uno están presentes? ¿En qué secuencia se encuentran los aminoácidos en la cadena peptídica? Las respuestas a la primera y a la segunda preguntas las proporciona un instrumento automatizado llamado analizador de aminoácidos.

Un analizador de aminoácidos es un instrumento automatizado que se basa en técnicas analíticas desarrolladas en la década de 1950 por William Stein y Stanford Moore, quienes compartieron en 1972 el premio Nobel de Química por su trabajo. En la preparación para el análisis, el péptido se rompe en sus aminoácidos constituyentes reduciendo todos los enlaces disulfuro, restringiendo los grupos —SH de los residuos de cisteína por la reacción S_N2 con ácido yodoacético e hidrolizando los enlaces amida calentándolo con HCl 6 M acuoso a 110 °C por 24 horas. La mezcla de aminoácidos resultante es separada por una técnica llamada *cromatografía* ya sea de líquidos a alta presión (HPLC) o por una técnica relacionada llamada cromatografía de intercambio iónico.

Tanto en la cromatografía de intercambio iónico y la HPLC, la mezcla a separar se disuelve en un disolvente, llamada *fase móvil* y pasa a través de un tubo de metal o una columna de vidrio que contiene un material adsorbente, llamada *fase estacionaria*. Debido a que los diferentes compuestos se adsorben a la fase estacionaria en diferentes grados, migran a través de la columna de cromatografía a diferentes velocidades y se separan a medida que surgen *(eluyen)* desde el extremo de la columna.

En la técnica de intercambio iónico, los aminoácidos separados salen (eluyen) del extremo de la columna cromatográfica mezclados con una disolución de *ninhidrina* y experimentan una reacción rápida que produce un color púrpura intenso. El color es detectado por un espectrómetro y se obtiene una gráfica de tiempo de elución contra absorbancia en el espectrómetro.

Debido a que es reproducible la cantidad de tiempo requerido para que un aminoácido dado eluya de una columna estándar, pueden determinarse las identidades de los aminoácidos en un péptido. La cantidad de cada aminoácido en la muestra se determina midiendo la intensidad del color púrpura que resulta de su reacción con ninhidrina. La **figura 26.3** muestra los resultados del análisis de aminoácidos de una mezcla equimolar estándar de 17 α-aminoácidos. Típicamente, el análisis de aminoácidos requiere alrededor de 100 picomoles (2-3 μg) de muestra para una proteína que contiene alrededor de 200 residuos.

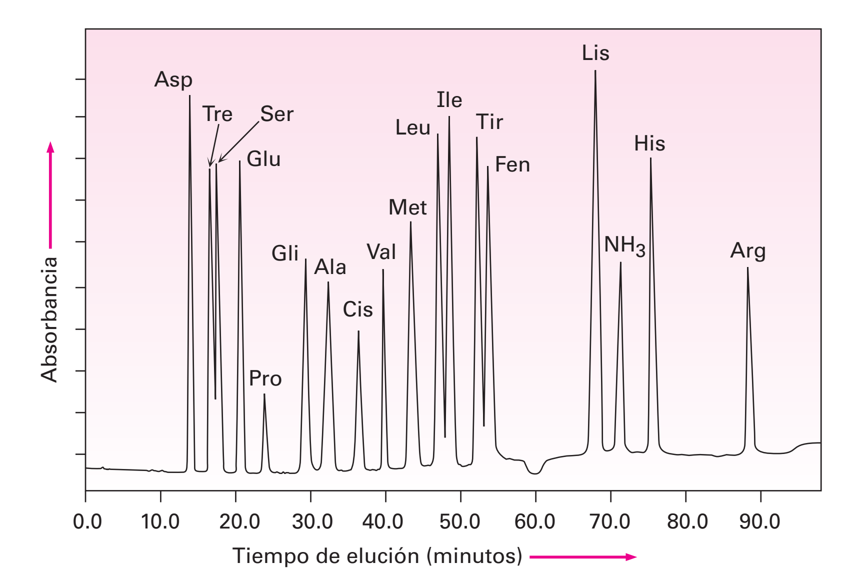


Figura 26.3 Análisis de aminoácidos de una mezcla equimolar de 17 aminoácidos.

Problema 26.10
Muestre la estructura del producto que esperaría obtener por la reacción S_N2 de un residuo de cisteína con ácido yodoacético.

Problema 26.11
Muestre las estructuras de los productos obtenidos en la reacción de la valina con ninhidrina.

26.6 Secuenciación de péptidos: degradación de Edman

Si ya se conocen la identidad y la cantidad de aminoácidos, se determina la secuencia del péptido para conocer en qué orden están unidos los aminoácidos. En la actualidad, la mayor parte de la secuenciación de péptidos se hace por medio de la espectrometría de masas, utilizando la ionización por electroaspersión (ESI) o ionización por desorción con láser asistida por matriz (MALDI) unido a un analizador de masas de tiempo de vuelo (TOF), como se describió en la **sección 12.4**. También es de uso común un método químico de secuenciación de péptidos llamado degradación de Edman.

La idea general de la secuenciación de péptidos por la degradación de Edman es romper un aminoácido a la vez desde un extremo de la cadena peptídica. El aminoácido terminal se separa e identifica y se repiten las reacciones de ruptura en el péptido de cadena acortada hasta que se conoce por completo la secuencia del péptido. Están disponibles secuenciadores de proteínas automatizados que permiten que se realicen hasta 50 ciclos repetitivos de secuenciación antes de que una acumulación de subproductos no deseados interfiera con los resultados. Son tan eficientes estos instrumentos que la información de la secuencia puede obtenerse a partir de muestras de sólo 1 a 5 picomoles, menos de 0.1 μg.

Como se muestra en la **figura 26.4**, la **degradación de Edman** involucra el tratar un péptido con fenilisotiocianato (PITC), $C_6H_5{-}N{=}C{=}S$, seguido por la reacción con ácido trifluoroacético. En la primera etapa se fija el PITC al grupo $-NH_2$ del aminoácido N-terminal y en la segunda etapa se separa el residuo N-terminal de la cadena de péptido, produciendo un derivado de anilinotiazolinona (ATZ) más el péptido de cadena

Figura 26.4 | **MECANISMO**

Mecanismo de la degradación de Edman para el análisis N-terminal de péptidos.

PITC

1 La adición nucleofílica del grupo amino terminal del péptido al fenilisotiocianato (PITC) da un derivado de *N*-feniltiourea.

2 La ciclación catalizada por un ácido de la feniltiourea produce un intermediario tetraédrico . . .

CF_3CO_2H

3 . . . el cual expulsa el péptido de cadena acortada y forma un derivado de anilinotiazolinona (ATZ).

H_2N—Péptido

Anilinotiazolinona (ATZ)

4 La ATZ se rearregla en presencia de ácido acuoso en una *N*-feniltiohidantoína (PTH) isomérica como producto final

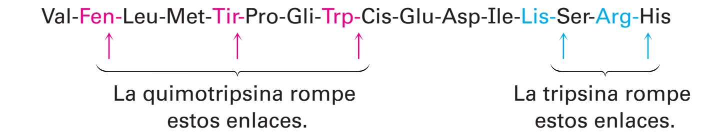
H_3O^+

***N*-Feniltiohidantoína (PTH)**

acortada. El rearreglo posterior catalizado por un ácido del derivado de ATZ con ácido acuoso lo convierte en una feniltiohidantoína (PTH), la cual se identifica por cromatografía al comparar su tiempo de elusión con los tiempos de elusión conocidos de los derivados de feniltiohidantoína PTH de los 20 aminoácidos comunes. Los péptidos de cadena acortada se vuelven a someter de forma automática a otro ciclo de degradación de Edman.

No es práctica la secuenciación completa de proteínas largas por la degradación de Edman debido a la acumulación de subproductos no deseados. Para evitar este problema, primero una cadena grande de un péptido se rompe por hidrólisis parcial en un número de fragmentos más pequeños, luego se determina la secuencia de cada fragmento y los fragmentos individuales se ajustan entre sí al emparejar los extremos que se traslapan. De esta forma, se han secuenciado cadenas de proteínas con más de 400 aminoácidos.

La hidrólisis parcial de un péptido puede realizarse químicamente con ácido acuoso o en forma enzimática. La hidrólisis ácida no es selectiva y conduce a una mezcla más o menos aleatoria de fragmentos pequeños, pero la hidrólisis enzimática es absolutamente específica. Por ejemplo, la enzima tripsina sólo cataliza la hidrólisis de péptidos en el lado carboxilo de los aminoácidos básicos arginina y lisina; la quimotripsina sólo rompe en el lado carboxilo de los aminoácidos arilsustituidos fenilalanina, tirosina y triptófano.

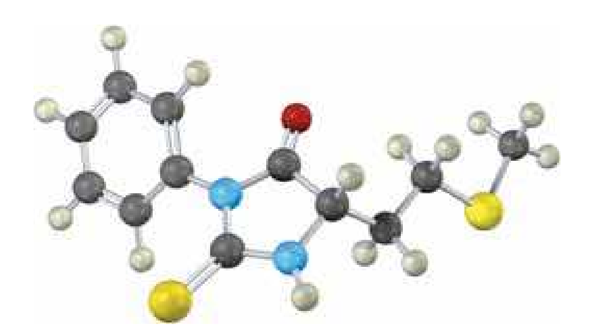


Problema 26.12

El octapéptido angiotensina II tiene la secuencia Asp-Arg-Val-Tir-Ile-His-Pro-Fen. ¿Qué fragmentos resultarían si se rompiera la angiotensina con tripsina? ¿Y con quimotripsina?

Problema 26.13

¿Cuál es el residuo N-terminal en un péptido que da el derivado de PTH siguiente en la degradación de Edman?



Problema 26.14

Dibuje la estructura del derivado de PTH que se formaría en la degradación de Edman de la angiotensina II (problema 26.12).

Problema 26.15

Dé la secuencia de aminoácidos de los hexapéptidos que producen los conjuntos de fragmentos siguientes en la hidrólisis parcial ácida:

(a) Arg, Gli, Ile, Leu, Pro, Val da Pro-Leu-Gli, Arg-Pro, Gli-Ile-Val

(b) N, L, M, W, V2 da V-L, V-M-W, W-N-V

26.7 Síntesis de péptidos

Al conocer su estructura, ya puede emprenderse la síntesis de un péptido, quizá para obtener una gran cantidad para una evaluación biológica. Una amida simple podría formarse al tratar una amina y un ácido carboxílico con diciclohexilcarbodiimida (DCC; **sección 21.7**), pero la síntesis de péptidos es un problema más difícil debido a que deben formarse en un orden específico varios enlaces amida distintos en lugar de formarlos aleatoriamente.

La solución al problema de especificidades es la protección **(sección 17.8)**. Por ejemplo, si quisiéramos acoplar alanina con leucina para sintetizar Ala-Leu, podemos proteger el grupo $-NH_2$ de la alanina y el grupo $-CO_2H$ de la leucina para volverlos no reactivos, después formar el enlace amida Ala-Leu deseado por reacción con DCC y eliminar posteriormente los grupos protectores.

Alanina —Proteger $-NH_2$→ RHN–CH(CH_3)–CO_2H

Leucina —Proteger $-CO_2H$→ H_2N–CH($CH_2CH(CH_3)_2$)–C(=O)–O–R

1. DCC (forma amida)
2. Deproteger

Ala-Leu

Se han diseñado varios grupos protectores de amino y carboxilo diferentes, pero sólo unos cuantos se utilizan ampliamente. Con frecuencia los grupos carboxilo se protegen sencillamente convirtiéndolos en ésteres metílicos o bencílicos. Ambos grupos son introducidos fácilmente por los métodos estándares de formación de ésteres **(sección 21.6)** y son eliminados con facilidad por la hidrólisis suave con NaOH acuoso. Los ésteres bencílicos también pueden romperse por una *hidrogenólisis* catalítica del enlace bencílico débil C−O ($RCO_2 \rightarrow CH_2Ph+H_2 \rightarrow RCO_2H + PhCH_3$).

Leucina —CH_3OH, HCl→ **Leucinato de metilo** —1. NaOH; 2. H_3O^+→ **Leucina**

Leucina —$PhCH_2OH$, HCl→ **Leucinato de bencilo** —H_2/Pd→ **Leucina**

Los grupos amino con frecuencia se protegen como sus derivados *ter*-butiloxicarbonil amida (Boc) o fluorenilmetiloxicarbonil amida (Fmoc). Se introduce el grupo protector Boc por la reacción del aminoácido con bicarbonato de di-*ter*-butilo en una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo y se elimina por el tratamiento breve con un ácido orgánico fuerte como el ácido trifluoroacético, CF_3CO_2H. El grupo protector Fmoc se introduce por la reacción con un cloruro de ácido y se elimina mediante el tratamiento con una base.

Alanina

Bicarbonato de di-*ter*-butilo

$(CH_3CH_2)_3N$

Boc-Ala

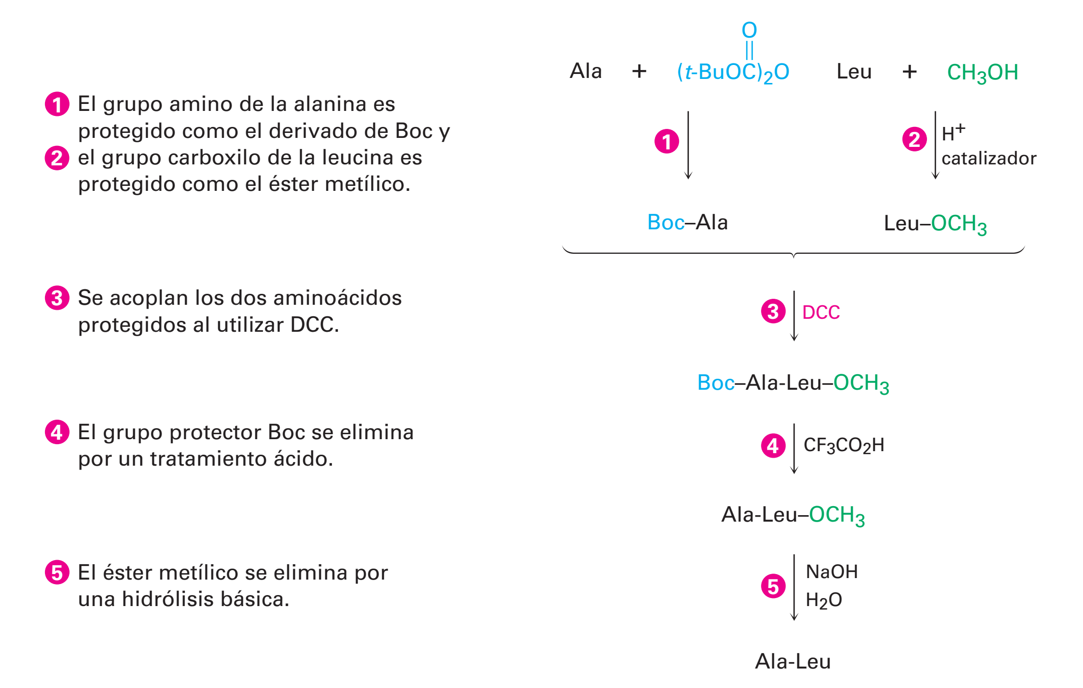
Alanina

Cloruro de fluorenilmetiloxicarbonilo

$(CH_3CH_2)_3N$

Fmoc-Ala

Por lo tanto, se necesitan cinco etapas para sintetizar un dipéptido como el Ala-Leu:



Estas etapas pueden repetirse para adicionar un aminoácido a la vez a fin de aumentar la cadena o unir dos cadenas de péptido. Se han reportado varios logros notables en la síntesis de péptidos, que incluyen una síntesis completa de la insulina humana. La insulina se compone de dos cadenas que suman un total de 51 aminoácidos unidos por dos puentes disulfuro. Su estructura mostrada previamente en la página 1057 fue determinada por Frederick Sanger, quien en 1958 recibió el Premio Nobel de Química por su trabajo.

Problema 26.16

Muestre el mecanismo para la formación de un derivado de Boc por la reacción de un aminoácido con bicarbonato de di-*ter*-butilo.

Problema 26.17

Escriba las cinco etapas requeridas para la síntesis de Leu-Ala a partir de alanina y leucina

26.8 Síntesis automatizada de péptidos: el método en fase sólida de Merrifield

Como puede imaginar, la síntesis de cadenas de péptidos largas por la adición secuencial de un aminoácido a la vez es extensa y ardua, pero es posible una gran simplificación utilizando el método en fase sólida introducido por R. Bruce Merrifield, que recibió en 1984 el premio Nobel de Química por su trabajo. En el método de Merrifield, la síntesis de péptidos se realiza con la cadena en crecimiento de aminoácido unida covalentemente a cuentas pequeñas de una resina de polímero en lugar de en una disolución. En el procedimiento estándar de Merrifield se utiliza la resina de poliestireno, preparada de tal manera que aproximadamente uno de cada 100 anillos de benceno contenga un grupo clorometilo ($-CH_2Cl$) y el aminoácido C-terminal protegido por Boc se une a la resina a través de un enlace éster el cual es formado por una reacción S_N2.

$CH_2-CH-CH_2-CH-CH_2-CH \; CH_2-CH-CH_2-CH$ (anillos de benceno; dos con CH_2Cl)

Resina de poliestireno clorometilada

↓ BocNH–CH(R_1)(H)–CO_2^-

$CH_2-CH-CH_2-CH-CH_2-CH \; CH_2-CH-CH_2-CH$ (anillos; dos con CH_2–O–CO–CH(R_1)(H)–NHBoc)

Aminoácido unido a la resina

Con el primer aminoácido unido a la resina, se realiza una secuencia repetitiva de cuatro etapas para construir un péptido.

$$\text{Boc—NHCH(R)COOH} + \text{ClCH}_2\text{—Polímero}$$

1 Un aminoácido protegido por Boc se une covalentemente al polímero de poliestireno por la formación de un enlace éster (reacción S_N2).

↓ **1** Base

$$\text{Boc—NHCH(R)COOCH}_2\text{—Polímero}$$

2 El aminoácido unido al polímero se lava para liberarlo del exceso del reactivo y después se trata con ácido trifluoroacético para eliminar el grupo Boc.

2 1. Lavado 2. CF_3CO_2H

$H_2NCHCOCH_2$—Polímero (R)

3 Un segundo aminoácido protegido por Boc se acopla al primero por la reacción con DCC. Se elimina el exceso de los reactivos lavándolos del polímero insoluble.

3 1. DCC, Boc—NHCHCOH (R′) 2. Lavado

Boc—NHCHC—NHCHCOCH$_2$—Polímero (R′, R)

4 El ciclo de desprotección, acoplamiento y lavado se repite tantas veces como se desee para adicionar unidades de aminoácido a la cadena en crecimiento.

4 Repetir el ciclo muchas veces

Boc—NHCHC—(NHCHC)$_n$—NHCHCOCH$_2$—Polímero (R″, R′, R)

5 Después que se ha preparado el péptido deseado, el tratamiento con HF anhidro elimina el grupo Boc final y rompe el enlace éster con el polímero, produciendo el péptido libre.

5 HF

H_2NCHC—(NHCHC)$_n$—NHCHCOH + HOCH$_2$—Polímero (R″, R′, R)

A través de los años se han mejorado sustancialmente los detalles de la técnica en fase sólida, pero la idea fundamental sigue siendo la misma. Las resinas más comúnmente utilizadas actualmente son la resina de Wang o la resina de PAM (fenilacetamidometilo), y el grupo N-protector más comúnmente utilizado es el fluorenilmetiloxicarbonilo, o grupo Fmoc, en lugar de Boc.

—CH_2—CH—CH_2—CH—

Resina de Wang

O

O

R_1

H NHFmoc

—CH_2—CH—CH_2—CH—

Resina de PAM

NH

O

O

O

R_1

H NHFmoc

O

O

H

O

NHCHCO

R

Aminoácido protegido por Fmoc

Actualmente se utilizan sintetizadores de péptidos robóticos para repetir las etapas de acoplamiento, lavado y desprotección con aminoácidos diferentes. Cada etapa

ocurre con rendimiento alto y se minimizan las pérdidas mecánicas debido a que los péptidos intermediarios nunca se eliminan del polímero insoluble hasta la etapa final. Utilizando este procedimiento, pueden prepararse rutinariamente hasta 25 a 30 mg de un péptido con 20 aminoácidos en pocas horas.

26.9 Estructura de las proteínas

Las proteínas se clasifican usualmente como *fibrosas* o *globulares*, de acuerdo con su forma tridimensional. Las **proteínas fibrosas**, como el colágeno en los tendones y el tejido conectivo y la miosina en el tejido muscular, consisten en cadenas de polipéptidos arregladas lado a lado en filamentos largos. Debido a que estas proteínas son resistentes e insolubles en agua, se utilizan en la naturaleza para formar materiales estructurales. En cambio, las **proteínas globulares** usualmente se enrollan en formas compactas casi esféricas; por lo general, estas proteínas son solubles en agua y se mueven dentro de las células. La mayor parte de las aproximadamente 3000 enzimas que se han caracterizado hasta la fecha son proteínas globulares.

Las proteínas son tan grandes que la palabra *estructura* toma un significado más amplio que el que tiene cuando se refiere a los compuestos orgánicos más simples. De hecho, los químicos hablan de cuatro niveles diferentes de estructuras cuando describen a las proteínas.

- La **estructura primaria** de una proteína simplemente es la secuencia de aminoácidos.
- La **estructura secundaria** de una proteína describe cómo los *segmentos* del esqueleto del péptido se orientan en un patrón regular.
- La **estructura terciaria** describe cómo *toda* la molécula de proteína se enrolla en una forma tridimensional global.
- La **estructura cuaternaria** describe cómo las moléculas de proteínas diferentes se integran para producir estructuras agregadas grandes.

La estructura primaria se determina, como hemos visto, secuenciando la proteína. Las estructuras secundaria, terciaria y cuaternaria se determinan por NMR o por cristalografía de rayos X (*Una mirada más profunda* del capítulo 22).

Las estructuras secundarias más comunes son la hélice α y la lámina β-plegada. Una **hélice α** es un enrollamiento a la derecha del esqueleto de la proteína, muy parecido al enrollamiento de un cordón telefónico **(figura 26.5a)**. Cada vuelta de la hélice contiene 3.6 residuos de aminoácido, con una distancia entre vueltas de 540 pm o 5.4 Å. La estructura se estabiliza por puentes de hidrógeno entre grupos amida N–H y grupos C=O a cuatro residuos de distancia, con una distancia N–H····O de 2.8 Å. La hélice α es una estructura secundaria extremadamente común y casi todas las proteínas globulares contienen varios segmentos helicoidales. La mioglobina, una proteína globular pequeña que contiene 153 residuos de aminoácido en una sola cadena, es un ejemplo (figura 26.5b).

Una **lámina β-plegada** difiere de una hélice α en que la cadena de péptido se extiende en vez enrollarse y los puentes de hidrógeno ocurren entre los residuos de las cadenas adyacentes **(figura 26.6a)**. Las cadenas vecinas pueden correr en la misma dirección (paralela) o en direcciones opuestas (antiparalela), aunque el arreglo antiparalelo es más común y un poco más favorecido desde el punto de vista energético. Por ejemplo, la concanavalina A consiste en dos cadenas idénticas de 237 residuos, cada una con regiones extensas de láminas β antiparalelas (figura 26.6b).

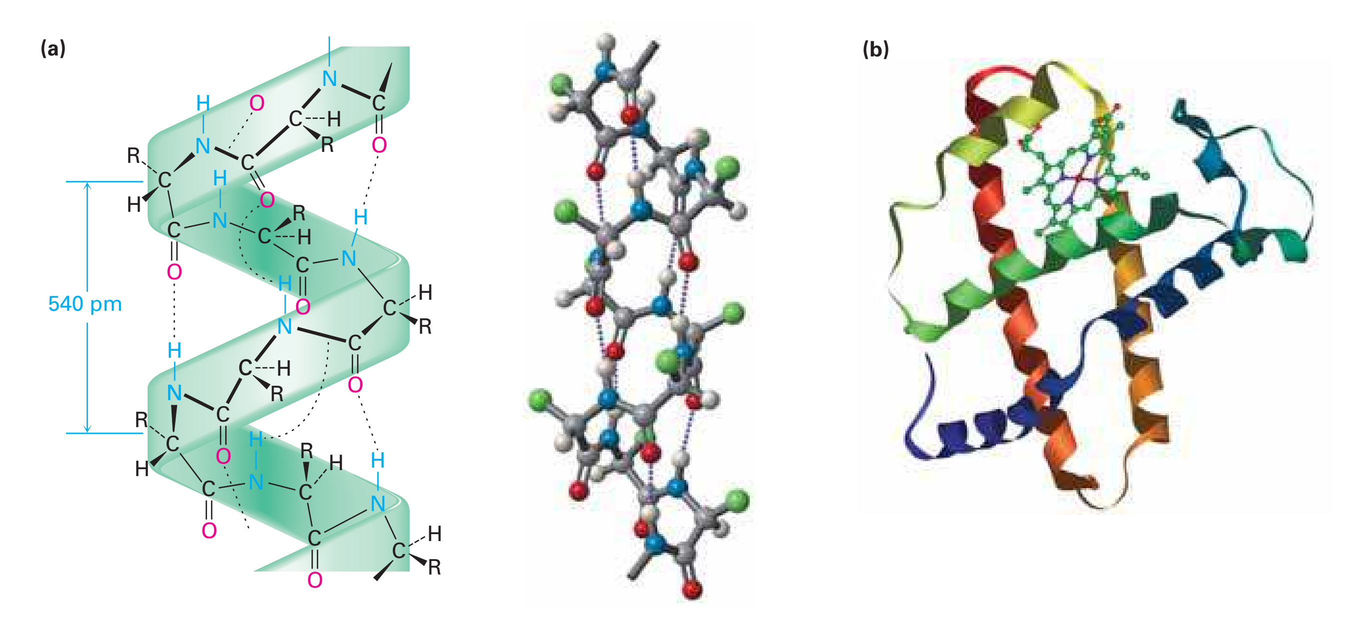
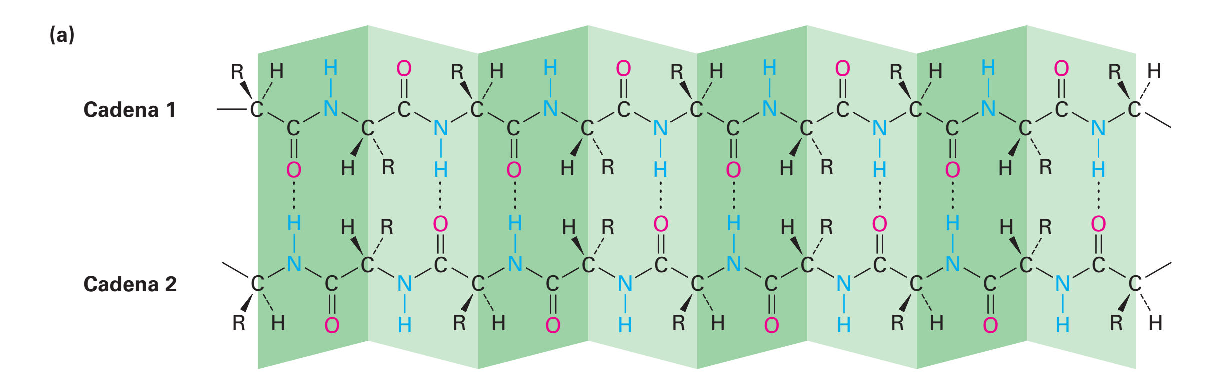


Figura 26.5 **(a)** La estructura secundaria helicoidal α de las proteínas es estabilizada por puentes de hidrógeno entre el grupo N—H de un residuo y el grupo C=O a cuatro residuos más allá. **(b)** Estructura de la mioglobina, una proteína globular con regiones helicoidales extensas que se muestran en esta representación como listones enrollados.



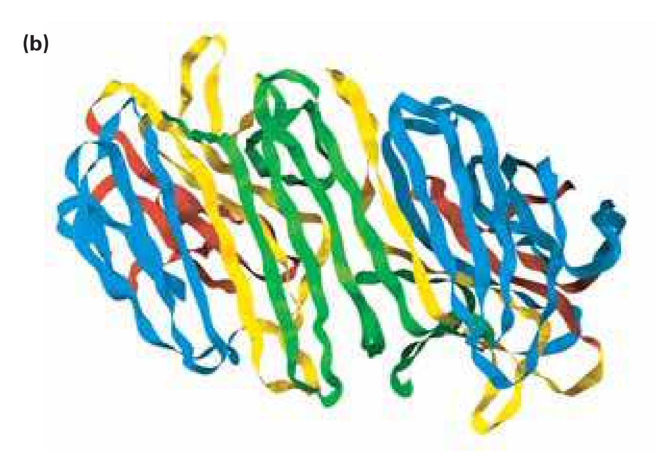


Figura 26.6 **(a)** La estructura secundaria de lámina β-plegada de las proteínas es estabilizada por los puentes de hidrógeno entre las cadenas paralelas y antiparalelas. **(b)** Estructura de la concanavalina A, una proteína con regiones extensas de láminas β, mostradas como listones aplanados.

¿Qué hay acerca de la estructura terciaria? ¿Por qué cualquier proteína adopta la forma que tiene? Las fuerzas que determinan la estructura terciaria de una proteína son las mismas fuerzas que actúan en todas las moléculas, independientemente de su tamaño, para proveer la estabilidad máxima. Son particularmente importantes las interacciones hidrófilas (amantes del agua; **sección 2.12**) de las cadenas laterales polares en los aminoácidos básicos o ácidos y las interacciones hidrofóbicas (temerosos del agua) de cadenas laterales no polares. Aquellos aminoácidos básicos o ácidos con cadenas laterales cargadas tienden a congregarse en el exterior de la proteína, donde pueden ser solvatados por el agua. Aquellos aminoácidos con cadenas laterales no polares y neutras tienden a congregarse en el interior parecido a un hidrocarburo de una molécula de proteína, alejados del medio acuoso.

También es importante para la estabilización de la estructura terciaria de las proteínas la formación de puentes disulfuro entre los residuos de cisteína, la formación de puentes de hidrógeno entre los residuos de aminoácido cercanos y la presencia de atracciones iónicas, llamadas *puentes salinos*, entre los sitios cargados positiva y negativamente en las varias cadenas laterales de aminoácidos dentro de la proteína.

Debido a que la estructura terciaria de una proteína globular es sostenida delicadamente por atracciones intramoleculares débiles, con frecuencia es suficiente un cambio ligero en la temperatura o el pH para desestabilizar la estructura y ocasionar que la proteína se **desnaturalice**. La desnaturalización ocurre en condiciones tan suaves que la estructura primaria permanece intacta pero la estructura terciaria se desdobla de una forma globular específica a una cadena enrollada aleatoriamente **(figura 26.7)**.

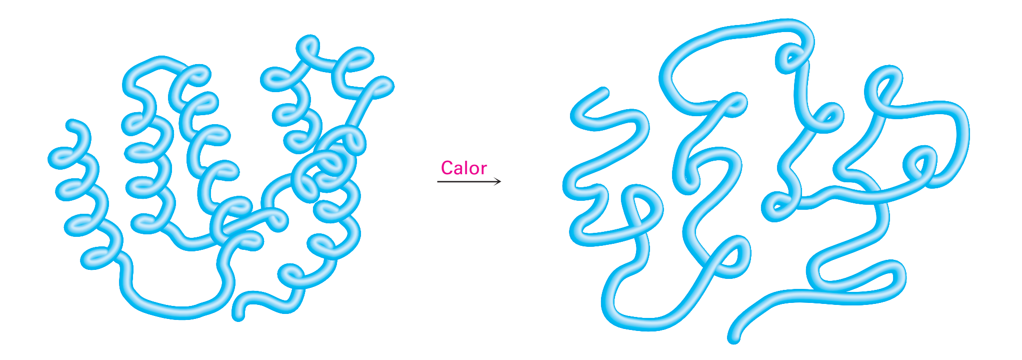


Figura 26.7 Representación de la desnaturalización de proteínas. Una proteína globular pierde su forma tridimensional específica y se convierte en una enrollada aleatoriamente.

La desnaturalización se acompaña por cambios en las propiedades físicas y biológicas. La solubilidad disminuye drásticamente, como ocurre cuando se cocina la clara de huevo y las albúminas se desdoblan y coagulan. La mayor parte de las enzimas también pierden toda actividad catalítica cuando se desnaturalizan, dado que para su acción se requiere una estructura terciaria definida con precisión. Aunque la mayor parte de las desnaturalizaciones son irreversibles, se conocen algunos casos en los que ocurre la *renaturalización* espontánea de una proteína desdoblada a su estructura terciaria estable. La renaturalización se acompaña por una recuperación total de la actividad biológica.

26.10 Enzimas y coenzimas

Una **enzima**, usualmente una proteína grande, es una sustancia que actúa como catalizador para una reacción biológica. Al igual que todos los catalizadores, una enzima no afecta la constante de equilibrio de una reacción y no puede ocasionar un cambio químico desfavorable; una enzima únicamente actúa para disminuir la energía de

activación para una reacción, por lo que hace que la reacción suceda más rápidamente. De hecho, en algunas ocasiones la aceleración de la velocidad ocasionada por las enzimas es extraordinaria. Son comunes los aumentos de velocidad de millones de veces y las enzimas glocosidasa que hidrolizan a los polisacáridos incrementan la velocidad de reacción por un factor de más de 10^{17}, ¡lo que modifica el tiempo requerido para la reacción de millones de años a milisegundos!

A diferencia de muchos de los catalizadores que los químicos utilizan en el laboratorio, las enzimas usualmente son específicas en su acción. De hecho, con frecuencia una enzima únicamente catalizará una sola reacción de un único compuesto, llamado *sustrato* de la enzima. Por ejemplo, la enzima amilasa, que se encuentra en el tracto digestivo humano, sólo cataliza la hidrólisis del almidón para producir glucosa; la celulosa y otros polisacáridos no son afectados por la amilasa.

Enzimas diferentes tienen especificidades distintas. Algunas, como la amilasa, son específicas para un solo sustrato, pero otras operan en un intervalo de sustratos. Por ejemplo, la papaína, una proteína globular de 212 aminoácidos aislada a partir del fruto de la papaya, cataliza la hidrólisis de muchos tipos de enlaces peptídicos. De hecho, es esta habilidad para hidrolizar enlaces de péptidos lo que hace que la papaína sea útil como un ablandador de carne y como un limpiador para los lentes de contacto.

$$\text{—(NHCH(R)C(=O)—NHCH(R')C(=O)—NHCH(R'')C(=O))—} \xrightarrow[H_2O]{\text{Papaína}} \text{—(NHCH(R)COOH} + H_2N\text{CH(R')C(=O)—NHCH(R'')C(=O))—}$$

Las enzimas funcionan a través de una vía que comprende la formación inicial de un complejo enzima-sustrato E · S, una conversión química multietapa de la enzima unida al sustrato en la enzima unida al producto E · P y la liberación final del producto a partir del complejo.

$$E + S \rightleftharpoons E \cdot S \rightleftharpoons E \cdot P \rightleftharpoons E + P$$

La constante de rapidez global para la conversión del complejo E · S en los productos E + P se llama **número de recambio** debido a que representa el número de moléculas del sustrato que la enzima convierte en producto por unidad de tiempo y es típico un valor de casi 10^3 por segundo aunque la anhidrasa carbónica puede alcanzar valores arriba de 600,000.

La extraordinaria aceleración de la rapidez lograda por las enzimas se debe a varios factores. Un factor importante es la geometría simple: una enzima puede ajustar su forma para mantener el sustrato, otros reactivos y varios sitios catalíticos en los residuos ácidos o básicos con la geometría precisa necesaria para la reacción. Además, la envoltura de la enzima alrededor del sustrato puede crear microambientes especializados que protegen al sustrato del medio acuoso y puede cambiar drásticamente el comportamiento de los residuos catalíticos ácido-base en el sitio activo. Pero quizá lo más importante es la capacidad de la enzima para estabilizar y, por lo tanto, disminuir la energía del (de los) estado(s) de transición. Esto es, no es la capacidad de las enzimas para fijar el *sustrato* la que importa, sino su capacidad para fijar y, por lo tanto, estabilizar el *estado de transición*. De hecho, con frecuencia las enzimas fijan la estructura de transición tanto como 10^{12} veces más ajustadamente que lo que la fijan el sustrato o los productos. Un diagrama de energía para un proceso catalizado por una enzima podría verse como el de la **figura 26.8**.

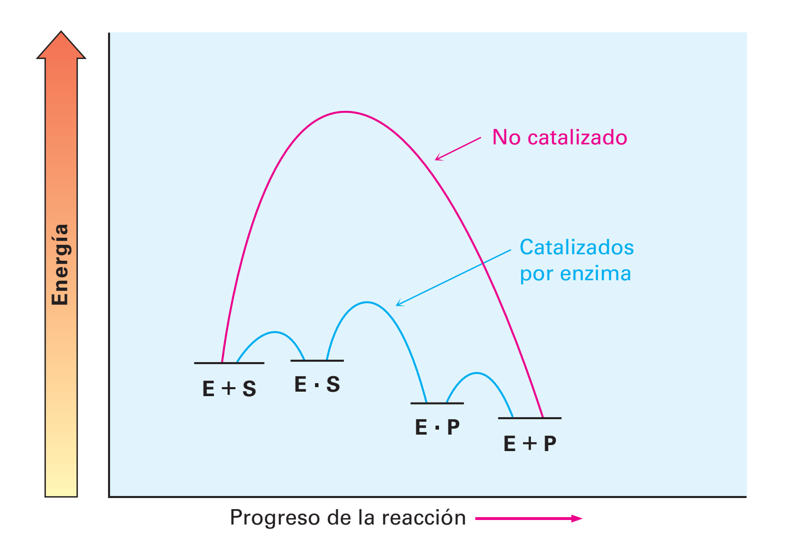


Figura 26.8 Diagramas de energía para procesos **no catalizados** y **catalizados por enzima**. La enzima hace posible una vía alternativa con menor energía y el aumento de rapidez se debe a la habilidad de la enzima para fijar el estado de transición para la formación del producto, por lo que disminuye su energía.

Como se muestra en la tabla 26.2, las enzimas se clasifican en seis categorías dependiendo del tipo de reacción que catalizan. Las *oxidorreductasas* catalizan oxidaciones y reducciones; las *transferasas* catalizan la transferencia de un grupo de un sustrato a otro; las *hidrolasas* catalizan las reacciones de hidrólisis de ésteres, amidas y sustratos relacionados; las *liasas* catalizan la eliminación o la adición de una molécula pequeña como H_2O desde o hacia un sustrato; las *isomerasas* catalizan isomerizaciones; y las *ligasas* el enlace entre dos moléculas, frecuentemente acopladas con la hidrólisis de ATP. El nombre sistemático de una enzima tiene dos partes, terminando en *-asa*. La primera parte identifica el sustrato de la enzima y la segunda parte identifica su clase. Por ejemplo, la hexosa quinasa es una transferasa que cataliza la transferencia de un grupo fosfato del ATP a una azúcar hexosa.

Tabla 26.2 Clasificación de enzimas

Clase	Algunas subclases	Función
Oxidorreductasas	Dehidrogenasas	Introducción de doble enlace
	Oxidasas	Oxidación
	Reductasas	Reducción
Transferasas	Quinasas	Transferencia del grupo fosfato
	Transaminasas	Transferencia del grupo amino
Hidrolasas	Lipasas	Hidrólisis de éster
	Nucleasas	Hidrólisis de fosfato
	Proteasas	Hidrólisis de amida
Liasas	Decarboxilasas	Pérdida de CO_2
	Dehidrasas	Pérdida de H_2O
Isomerasas	Epimerasas	Isomerización del centro quiral
Ligasas	Carboxilasas	Adición de CO_2
	Sintetasas	Formación de un nuevo enlace

Además de su parte proteínica, la mayor parte de las enzimas también contienen una pequeña parte no proteínica llamada **cofactor**. Un cofactor puede ser un ion inorgánico, como Zn^{2+}, o una molécula orgánica pequeña, llamada **coenzima**. Una coenzima no es un catalizador pero es un reactivo que experimenta un cambio químico durante la reacción y requiere una etapa adicional para regresar a su estado inicial.

Varias coenzimas se derivan de las vitaminas, sustancias que un organismo requiere para crecer pero no es capaz de sintetizar y debe recibirlas en su ingesta diaria (*Una mirada más profunda*, capítulo 20). Son ejemplos la coenzima A a partir del pantotenato (vitamina B_3), la NAD+ a partir de la niacina, la FAD a partir de la riboflavina (vitamina B_2), el tetrahidrofolato a partir del ácido fólico, el fosfato de piridoxal a partir de la piridoxina (vitamina B_6), y el difosfato de tiamina a partir de la tiamina (vitamina B_1). La tabla 26.3 en las páginas 1072 y 1073 muestra las estructuras de algunas coenzimas comunes.

Problema 26.18

¿A qué clases pertenecen las siguientes enzimas?

(a) Piruvato descarboxilasa **(b)** Quimotripsina

(c) Alcohol deshidrogenasa

26.11 ¿Cómo actúan las enzimas? Citrato sintasa

Como lo vimos en la sección anterior, las enzimas actúan al hacer que se reúnan el sustrato y otras moléculas de reactivos, las mantienen en la orientación necesaria para la reacción y proporcionan los sitios ácidos o básicos necesarios para catalizar pasos específicos y estabilizar el estado de transición para la reacción. Como ejemplo, veamos la citrato sintasa, una enzima que cataliza la adición parecida a la aldólica de la acetil CoA al oxaloacetato para dar citrato. La reacción es el primer paso en el ciclo del ácido cítrico, en el que se metabolizan los grupos acetilo producidos por la degradación de las moléculas de los alimentos para producir CO_2 y H_2O. En la **sección 29.7** veremos los detalles del ciclo del ácido cítrico.

$^{-}O_2C-CH_2-C(=O)-CO_2^{-}$ + $H_3C-C(=O)-SCoA$ $\xrightarrow{\text{Citrato sintasa}}$ $^{-}O_2C-CH_2-C(OH)(CO_2^{-})-CH_2-CO_2^{-}$ + HSCoA

Oxaloacetato **Acetil CoA** **Citrato**

La citrato sintasa es una proteína globular de 433 aminoácidos con una hendidura profunda alineada por un arreglo de grupos funcionales que pueden unirse al oxaloacetato. Al unirse el oxaloacetato, se cierra la hendidura inicial y se abre otra para unir la acetil CoA. Esta segunda hendidura también es alineada por grupos funcionales apropiados, incluyendo una histidina en la posición 274 y un ácido aspártico en la posición 375. Ahora los dos reactivos son sostenidos por la enzima en una proximidad estrecha y con una orientación adecuada para la reacción. La **figura 26.9** muestra la estructura de la citrato sintasa determinada por cristalografía de rayos X, junto con un acercamiento del sitio activo.

Tabla 26.3 Estructuras de algunas coenzimas comunes

Trifosfato de adenosina–ATP (fosforilación)

$^{-}O-\overset{O}{\overset{\|}{P}}(O^{-})-O-\overset{O}{\overset{\|}{P}}(O^{-})-O-\overset{O}{\overset{\|}{P}}(O^{-})-OCH_2$ (ribosa con OH, OH; adenina con NH_2)

Coenzima A (transferencia del grupo acilo)

$HSCH_2CH_2NHCCH_2CH_2NHCCHCCH_2OPOPOCH_2$ (con O, O, HO, CH_3, CH_3, O, O, O^-, O^-; ribosa con $^{2-}O_3PO$ y OH; adenina con NH_2)

Dinucleótido de nicotinamida adenina–NAD$^+$ (oxidación/reducción)
(NADP$^+$)

$CONH_2$; N^+; OH HO; O; $CH_2OPOPOCH_2$ (O O, O^- O^-); ribosa con OH, OH (OPO_3^{2-}); adenina con NH_2

Dinucleótido de flavina adenina–FAD (oxidación/reducción)

$HO-CHCHCHCH_2OPOPOCH_2$ (HO OH, O O, O^- O^-); CH_2; N; H_3C, H_3C; N, N, O, N–H, O; ribosa con OH, OH; adenina con NH_2

Tabla 26.3 Estructuras de algunas coenzimas comunes (*continuación*)

Tetrahidrofolato (transferencia de unidades de C_1)

***S*-Adenosilmetionina (transferencia de un grupo metilo)**

Ácido lipoico (transferencia de un grupo acilo)

Fosfato de piridoxal (metabolismo de aminoácidos)

Difosfato de tiamina (descarboxilación)

Biotina (carboxilación)

Figura 26.9 Estructura cristalina de rayos X de la citrato sintasa. El inciso **(a)** es un modelo de llenado de espacio (o compacto) y el inciso **(b)** es un modelo de listón, el cual destaca los segmentos helicoidales α de la cadena proteínica e indica que la enzima es dimérica; es decir, que consta de dos cadenas idénticas unidas por puentes de hidrógeno y por otras atracciones intermoleculares. El inciso **(c)** es un acercamiento del sitio activo en el que están unidos el oxaloacetato y una acetil CoA no reactiva mímica.

Como se muestra en la **figura 26.10**, el primer paso en la reacción aldólica es la generación del enol de la acetil CoA. El carboxilo de la cadena lateral de un residuo de aspartato actúa como una base para sustraer un protón ácido de la posición α, mientras que al mismo tiempo el anillo de imidazol de la cadena lateral de una histidina dona un H^+ al oxígeno del grupo carbonilo. El enol producido realiza una adición nucleofílica al grupo carbonilo de la cetona del oxaloacetato. La primera histidina actúa como una base para eliminar el hidrógeno del $-$OH del enol, mientras que un segundo residuo de histidina dona simultáneamente un protón al grupo carbonilo del oxaloacetato, dando citril CoA. El agua hidroliza el grupo éster del tiol en la citril CoA en una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo, liberando como productos finales el citrato y la coenzima A.

1 El grupo carboxilato de la cadena lateral de un ácido aspártico actúa como una base y elimina un protón ácido de la posición α de la acetil CoA, mientras que grupo N–H en la cadena lateral de una histidina actúa como un ácido y dona un protón al oxígeno del grupo carbonilo, dando un enol.

Acetil CoA

1

Enol

Oxaloacetato

2 Una histidina desprotona el enol de la acetil CoA, el cual se adiciona al grupo carbonilo de la cetona del oxaloacetato en una reacción parecida a la aldólica. Simultáneamente, un protón N–H ácido de otra histidina protona el oxígeno del grupo carbonilo, produciendo (*S*)-citril CoA.

2

(*S*)-Citril CoA

3 El grupo tioéster de la citril CoA se hidroliza por una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo típica para producir citrato más la coenzima A.

3 H_2O

Citrato + HSCoA

Figura 26.10 | **MECANISMO**

Mecanismo de la adición de acetil CoA al oxaloacetato para dar (*S*)-citril CoA, catalizada por la enzima citrato sintasa.

Banco de Datos de Proteínas | UNA MIRADA MÁS PROFUNDA

Las enzimas son tan grandes, complejas estructuralmente y tan numerosas que el uso de bases de datos en computadora y los programas de visualización molecular se han convertido en una herramienta esencial para el estudio de la bioquímica. De las varias bases de datos disponibles en línea, la base de datos de la Enciclopedia de Kioto de Genes y Genomas (KEGG; http://www.genome. ad.jp/kegg), mantenida por el laboratorio Kanehisa del centro bioinformático de la Universidad de Kioto, es útil para obtener información de las rutas biosintéticas del tipo que describiremos en el capítulo 29. Para obtener información de una enzima específica, la base de datos BRENDA (http://www.brenda-enzymes.org/), mantenida por el Instituto de bioquímica en la Universidad de Colonia, Alemania, es particularmente valiosa.

Quizás el Banco de Datos de Proteínas (PDB por sus siglas en inglés, Protein Data Bank) es la más útil de todas las bases de datos biológicas, operada por el Colaboratorio de Investigación para la Bioinformática Estructural (RCSB por sus siglas en inglés, Research Collaboratory for Sructural Bioinformatics). El PDB es un depósito mundial de datos estructurales de rayos X y de NMR de las macromoléculas biológicas. A mediados del 2010, estaban disponibles datos para más de 66,000 estructuras y se están adicionando anualmente más de 6000 nuevas estructuras. Para acceder al Banco de Datos de Proteínas, vaya a http://www.rcsb.org/pdb/ y aparecerá una página principal parecida a la que se muestra en la **figura 26.11**. Sin embargo, como la mayor parte disponible está en línea, el sitio del PDB está en constante cambio, por lo que puede que no sea exactamente la misma.

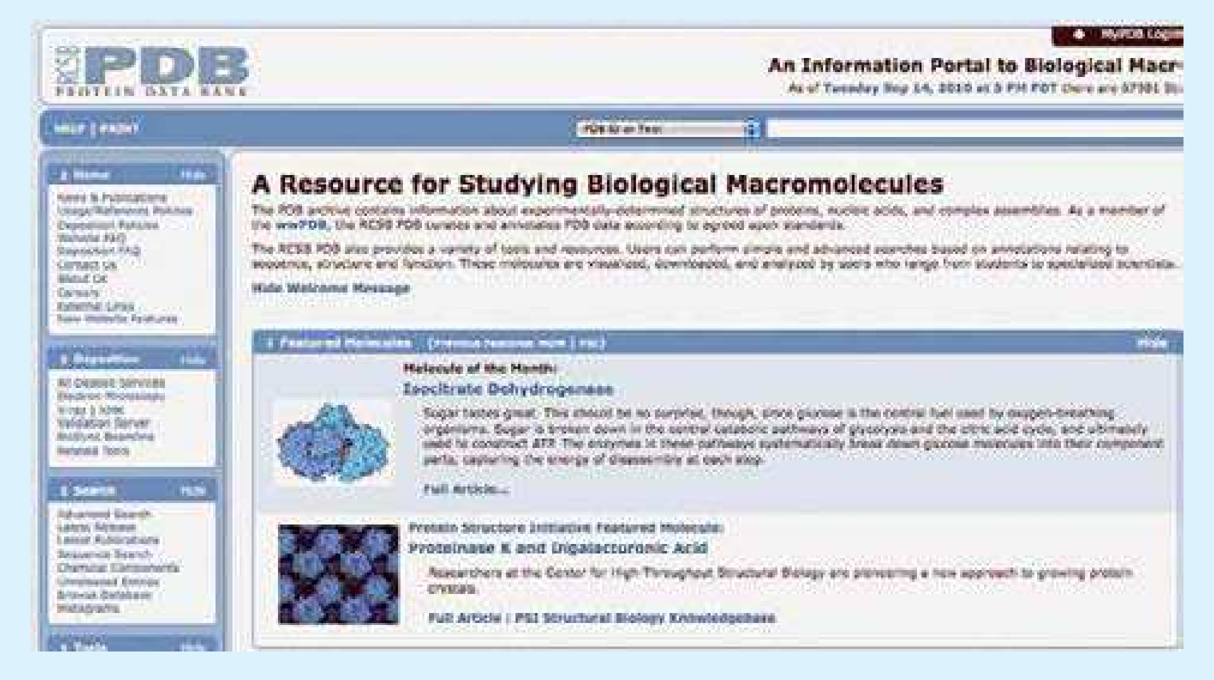


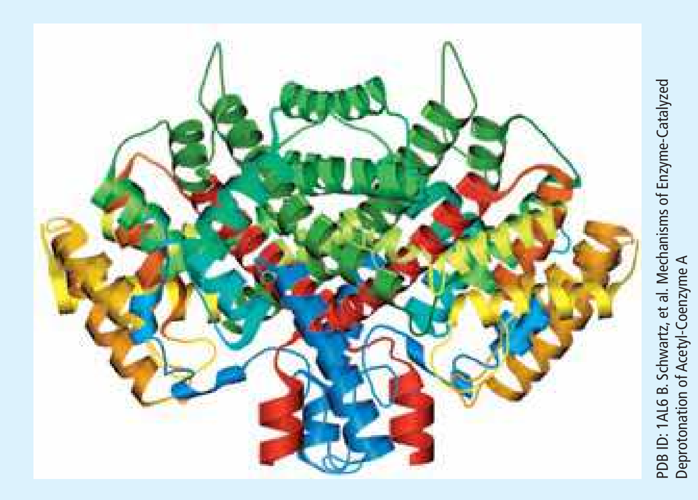
Figura 26.11 La página inicial del Banco de Datos de Proteínas.

Para aprender cómo utilizar el PDB, comience reproduciendo el tutorial breve colocado en la parte inferior de la página. Después de la introducción, comience a explorar. Digamos que desea ver la citrato sintasa, la enzima que cataliza la adición de la acetil CoA al oxaloacetato para dar citrato. Teclee “citrate synthase” en el cuadro de texto de búsqueda en la línea superior, haga clic en “Search” y aparecerá una lista de aproximadamente 42 estructuras. Desplácese al final de la lista hasta que encuentre la entrada con un código PDB de 5CTS y con el título “Proposed Mechanism for the Condensation Reaction of Citrate Synthase: 1.9 Angstroms Structure of the Ternary Complex with Oxaloacetate and Carboxymethyl Coenzyme A”. Por otro lado, si conoce el código de la enzima que desea, puede introducirlo directamente en el cuadro de texto de búsqueda. Haga clic en el código PDB de la entrada 5CTS y se abrirá una nueva página que contiene la información referente a la enzima.

(continúa)

(continuación)

Si lo desea, puede descargar a su computadora el archivo de la estructura y abrirlo con cualquiera de los varios programas gráficos moleculares para ver una imagen parecida a la de la **figura 26.12**. La molécula biológicamente activa es un dímero de dos subunidades idénticas que consisten principalmente de regiones helicoidales α presentadas como listones enrollados. Por ahora, sólo dé clic en "view in Jmol" debajo de la imagen de la enzima en el lado derecho de la pantalla para ver algunas de las opciones para visualizar y explorar posteriormente la enzima.



PDB ID: 1AL6 B. Schwartz, et al. Mechanisms of Enzyme-Catalyzed Deprotonation of Acetyl-Coenzyme A

Figura 26.12 Una imagen de la citrato sintasa, descargada del Banco de Datos de Proteínas.

Resumen

Las **proteínas** y los **péptidos** son biomoléculas de gran tamaño hechas de **residuos de α-aminoácidos** unidos por enlaces amida o péptido. En las proteínas se encuentran comúnmente 20 aminoácidos y todos excepto la glicina tienen una estereoquímica similar a la de los azúcares L. En disolución neutra, los aminoácidos existen como iones dipolares neutros (**zwitteriones**).

Los aminoácidos pueden sintetizarse en forma racémica por varios métodos, que incluyen la amonólisis de un α-bromo ácido, la alquilación de acetamidomalonato de dietilo y la aminación reductiva de un α-ceto ácido. Por otro lado, puede realizarse una síntesis enantioselectiva de aminoácidos utilizando un catalizador de hidrogenación quiral.

La determinación de la estructura de un péptido o de una proteína comienza por un análisis de aminoácidos. El péptido se hidroliza a sus α-aminoácidos constituyentes, los cuales se separan e identifican. Después, se efectúa la secuenciación del péptido. La **degradación de Edman** por el tratamiento con fenilisotiocianato (PITC) rompe un residuo del N terminal del péptido y forma un derivado fácilmente identificable de la feniltiohidantoína (PTH) del **aminoácido N-terminal**. Una serie de degradaciones de Edman secuenciales permite determinar la secuenciación de una cadena de péptido superior a 50 residuos de longitud.

La síntesis de péptidos requiere el uso de grupos protectores selectivos. La síntesis de péptidos implica el uso de grupos protectores. Un aminoácido N-protegido con un grupo carboxilo libre, $-CO_2H$, se acopla a un aminoácido O-protegido con un grupo amino libre, $-NH_2$, en la presencia de diciclohexilcarbodiimida (DCC). Ocurre la formación de la amida, se eliminan los grupos protectores y se repite la secuencia. Por lo general, las aminas se protegen como sus derivados de *ter*-butoxicarbonilo (Boc) o fluorenilmetilocarbonil (Fmoc) y los ácidos se protegen como ésteres. Con frecuencia esta secuencia sintética se realiza por el método de fase sólida de Merrifield, en el que el péptido se enlaza a un soporte polimérico insoluble.

Términos clave

α-aminoácido, 1045
aminoácido terminal C, 1056
aminoácido terminal N, 1056
cadena lateral, 1048
coenzima, 1071
cofactor, 1071
degradación de Edman, 1059
desnaturalizada, 1068
enzima, 1068
esqueleto, 1056
estructura cuaternaria, 1066
estructura primaria, 1066
estructura secundaria, 1066
estructura terciaria, 1066
hélice α, 1066
lámina β-plegada, 1066
número de recambio, 1069
péptido, 1044
proteína, 1044
proteína fibrosa, 1066
proteína globular, 1066
punto isoeléctrico (p*I*), 1052
residuo, 1056
zwitterion, 1045

Las proteínas tienen cuatro niveles de estructura. La **estructura primaria** describe una secuencia de aminoácidos de una proteína; la **estructura secundaria** describe cómo los segmentos de la cadena proteínica se orientan en patrones regulares **—hélice α** o **lámina β-plegada—**; la **estructura terciaria** describe cómo toda la molécula de proteína se enrolla en una forma tridimensional general; y la **estructura cuaternaria** describe cómo las moléculas proteínicas individuales se agregan en estructuras grandes.

Las proteínas se clasifican como globulares o fibrosas. Las **proteínas fibrosas** como la α-queratina son resistentes, rígidas e insolubles en agua; las **proteínas globulares** como la mioglobina son solubles en agua y de forma casi esférica. Varias proteínas globulares son **enzimas**, sustancias que actúan como catalizadores para las reacciones biológicas. Las enzimas se agrupan en seis clases de acuerdo con el tipo de reacción que catalizan. Además de su parte proteínica, muchas enzimas contienen **cofactores**, que pueden ser iones metálicos o pequeñas moléculas orgánicas llamadas **coenzimas**.

Resumen de reacciones

1. Síntesis de aminoácidos (sección 26.3)
   (a) A partir de α-bromo ácidos

$$RCH_2CO_2H \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ Br_2,\ PBr_3} RCH(Br)CO_2H \xrightarrow{NH_3} RCH(\overset{+}{N}H_3)CO_2^-$$

   (b) Síntesis del acetamidomalonato de dietilo

$$H_3C{-}C(=O){-}NH{-}CH(CO_2Et)_2 \xrightarrow[3.\ H_3O^+]{1.\ Na^+\ ^-OEt;\ 2.\ RX} RCH(\overset{+}{N}H_3)CO_2^-$$

   (c) Aminación reductiva de un α-ceto ácido

$$R{-}C(=O){-}CO_2H \xrightarrow[NaBH_4]{NH_3} RCH(\overset{+}{N}H_3)CO_2^-$$

   (d) Síntesis enantioselectiva

$$(H)(R)C{=}C(CO_2H)(NHCOCH_3) \xrightarrow[2.\ NaOH,\ H_2O]{1.\ H_2,\ [Rh(DiPAMP)(COD)]^+\ BF_4^-} RCH_2{-}C(H)(\overset{+}{N}H_3){-}CO_2^-$$

Un ácido (*Z*) enamidoácido → **Un (*S*)-aminoácido**

2. Secuenciación de péptidos por la degradación de Edman (sección 26.6)

$$C_6H_5{-}N{=}C{=}S + H_2N{-}CH(R){-}C(=O){-}NH{-}\text{Péptido} \longrightarrow \text{feniltiohidantoína } (C_6H_5,\ O,\ S,\ N{-}H,\ R,\ H) + H_2N{-}\text{Péptido}$$

3. Síntesis de péptidos (sección 26.7)

(a) Protección de amina

$$H_3\overset{+}{N}-CH(R)-CO_2^- + \left[(CH_3)_3C-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}\right]_2O \xrightarrow{(CH_3CH_2)_3N} (CH_3)_3C-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-CH(R)-CO_2^-$$

Aminoácido con protección Boc

(b) Protección de carboxilo

$$H_3\overset{+}{N}-CH(R)-CO_2^- \xrightarrow[HCl]{CH_3OH} H_3\overset{+}{N}-CH(R)-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OCH_3$$

$$H_3\overset{+}{N}-CH(R)-CO_2^- \xrightarrow[HCl]{PhCH_2OH} H_3\overset{+}{N}-CH(R)-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OCH_2Ph$$

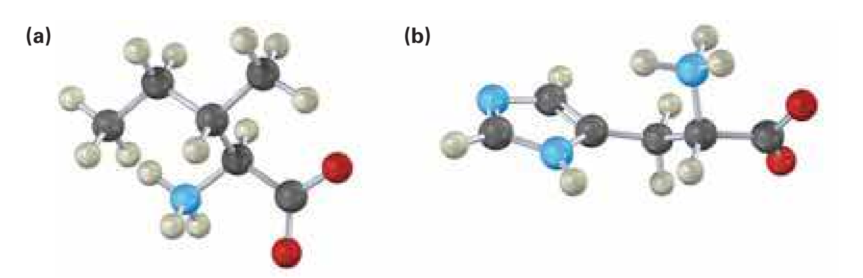
| Ejercicios

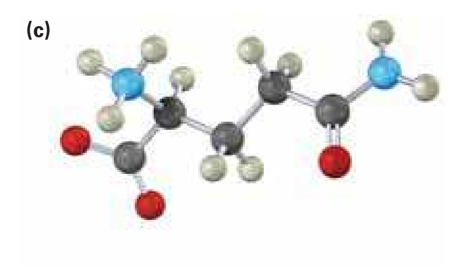
Visualización de la química

OWL Versiones interactivas de estos problemas están disponibles en OWL para Química orgánica.

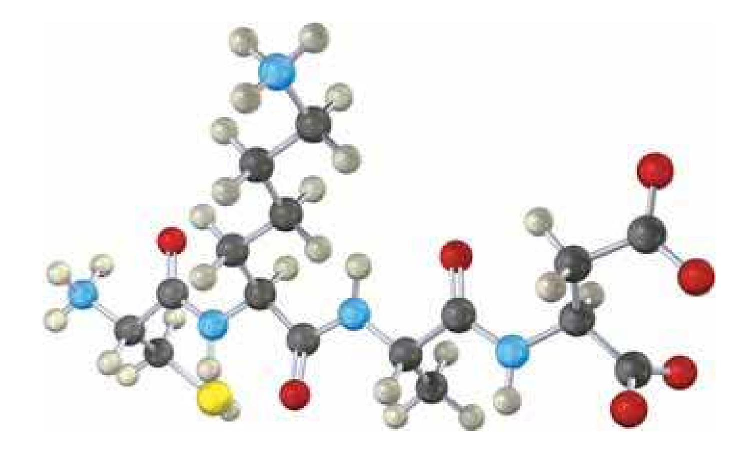
(Los problemas 26.1 a 26.18 aparecen dentro del capítulo.)

26.19 Identifique los siguientes aminoácidos:

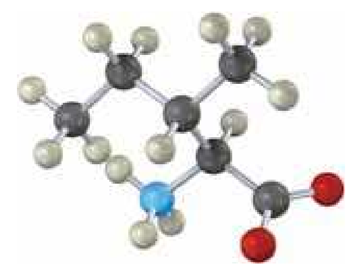




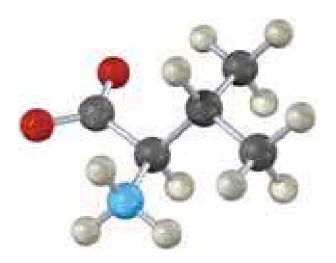
26.20 Dé la secuencia del siguiente tetrapéptido (amarillo = S).



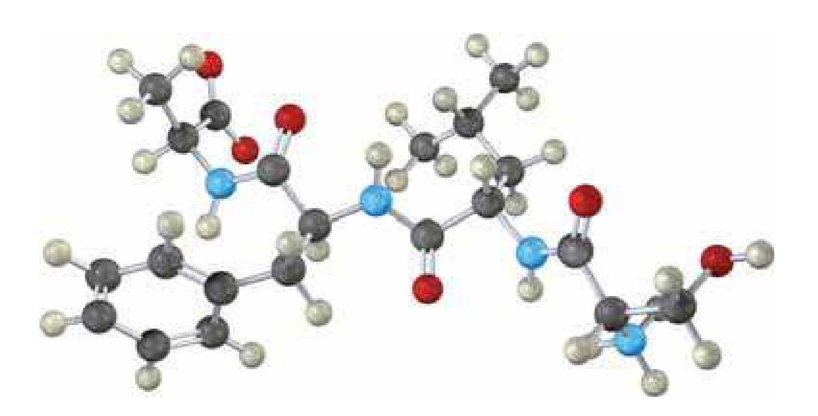
26.21 La isoleucina y la treonina (problema 26.3) son los únicos aminoácidos con dos centros quirales. Asigne configuración *R* o *S* al átomo de carbono de la isoleucina al metilo.



26.22 ¿La siguiente estructura es un aminoácido D o un aminoácido L? Identifíquelo.



26.23 Dé la secuencia del siguiente tetrapéptido.



Problemas adicionales

Estructuras de aminoácidos y quiralidad

26.24 Con excepción de la cisteína, sólo se encuentran aminoácidos *S* en las proteínas. Sin embargo, también se encuentran en la naturaleza aminoácidos *R*. La (*R*)-serina se encuentra en las lombrices y la (*R*)-alanina se encuentra en las larvas de los insectos. Dibuje proyecciones de Fischer de la (*R*)-serina y de la (*R*)-alanina. ¿Son éstos aminoácidos D o L?

26.25 La cisteína es el único aminoácido que tiene estereoquímica L pero una configuración *R*. Construya una estructura para otro aminoácido L de su propia creación que también tenga una configuración *R*.

26.26 Dibuje una proyección de Fischer de la (*S*)-prolina.

26.27 Muestre las estructuras de los siguientes aminoácidos en sus formas zwitteriónicas:
(a) Trp **(b)** Ile **(c)** Cis **(d)** His

26.28 La prolina tiene un $pK_{a1} = 1.99$ y un $pK_{a2} = 10.60$. Utilice la ecuación de Henderson-Hasselbalch para calcular la relación de las formas protonada y neutra a pH = 2.50. Calcule la relación de las formas desprotonada y neutra a pH = 9.70.

26.29 Utilizando códigos de una y de tres letras para los aminoácidos, escriba las estructuras de todos los péptidos posibles que contengan los siguientes aminoácidos:
(a) Val, Ser, Leu **(b)** Ser, Leu_2, Pro

26.30 Observe las cadenas laterales de los 20 aminoácidos en la tabla 26.1, y piense acerca de lo que *no* está presente. Por ejemplo, ninguno de los 20 contiene un aldehído o un grupo carbonilo de una cetona. ¿Esto es una de las omisiones de la naturaleza o existe una razón química probable? ¿Qué complicaciones podría ocasionar un grupo carbonilo de un aldehído o una cetona?

Síntesis y reacciones de aminoácidos

26.31 Muestre cómo puede utilizar el método del acetamidomalonato para preparar los siguientes aminoácidos:
(a) Leucina **(b)** Triptófano

26.32 Muestre cómo puede preparar los siguientes aminoácidos utilizando una aminación reductiva:
(a) Metionina **(b)** Isoleucina

26.33 Muestre cómo puede preparar de forma enantioselectiva los siguientes aminoácidos:
(a) Pro **(b)** Val

26.34 La serina puede sintetizarse por una variación sencilla del método del amidomalonato utilizando formaldehído en lugar de un halogenuro de alquilo. ¿Cómo podría hacerse esto?

26.35 Prediga el producto de la reacción de la valina con los siguientes reactivos:
(a) CH_3CH_2OH, ácido **(b)** Dicarbonato de di-*ter*-butilo
(c) KOH, H_2O **(d)** CH_3COCl, piridina; después H_2O

26.36 La reacción de la ninhidrina con un α-aminoácido ocurre en varios pasos:
(a) El primer paso es la formación de una imina por la reacción del aminoácido con la ninhidrina. Muestre su estructura y el mecanismo de su formación.
(b) El segundo paso es una descarboxilación. Muestre la estructura del producto y el mecanismo de la reacción de descarboxilación.
(c) El tercer paso es la hidrólisis de una imina para producir una amina y un aldehído. Muestre las estructuras de ambos productos y el mecanismo de la reacción de hidrólisis.
(d) El paso final es la formación del anión púrpura. Muestre el mecanismo de la reacción.

2 Ninhidrina (O, OH, OH, O) + $H_2N\overset{R}{C}HCO_2H$ ⟶ (O, O$^-$, N, O, O) + RCHO + CO_2

Ninhidrina

26.37 Dibuje formas resonantes para el anión púrpura obtenido por la reacción de la ninhidrina con un α-aminoácido (problema 26.36).

Péptidos y enzimas

26.38 Escriba estructuras completas para los siguientes péptidos:
(a) C-H-E-M **(b)** P-E-P-T-I-D-E

26.39 Proponga dos estructuras para el tripéptido que da Leu, Ala y Fen en la hidrólisis, pero no reacciona con isotiocianato de fenilo.

26.40 Muestre las etapas involucradas en una síntesis del Fen-Ala-Val utilizando el procedimiento de Merrifield.

26.41 Dibuje la estructura del producto derivado de PTH que obtendría por la degradación de Edman de los siguientes péptidos:
(a) I-L-P-F **(b)** D-T-S-G-A

26.42 ¿Cuáles enlaces amida en el polipéptido siguiente son rotos por la tripsina? ¿Cuáles por la quimotripsina?

Fen-Leu-Met-Lis-Tir-Asp-Gli-Gli-Arg-Val-Ile-Pro-Tir

26.43 ¿Qué tipos de reacciones catalizan las siguientes clases de enzimas?
(a) Hidrolasas **(b)** Liasas **(c)** Transferasas

26.44 ¿Cuáles de los siguientes aminoácidos es más probable que se encuentren en el exterior de una proteína globular y cuáles en el interior? Explique.
(a) Valina **(b)** Ácido aspártico **(c)** Fenilalanina **(d)** Lisina

26.45 La leuprolida es un nonapéptido sintético utilizado para tratar la endometriosis en la mujer y el cáncer prostático en el hombre.

Leuprolida

(a) Se han modificado en la leuprolida los aminoácidos C-terminal y N-terminal. Identifique las modificaciones.
(b) Uno de los nueve aminoácidos en la leuprolida tiene estereoquímica D en lugar de la L usual. ¿Cuál es?
(c) Escriba la estructura de la leuprolida utilizando abreviaturas de una y de tres letras.
(d) ¿Qué carga esperaría que tenga la leuprolida a pH neutro?

Problemas generales

26.46 Las partes helicoidales α de la mioglobina y de otras proteínas se detienen siempre que se encuentra un residuo de prolina en la cadena. ¿Por qué nunca se presenta la prolina en una hélice α de una proteína?

26.47 La resina de poliestireno clorometilado que se utiliza para la síntesis de péptidos en fase sólida de Merrifield se prepara cuando se trata el poliestireno con éter clorometil metílico y como catalizador un ácido de Lewis. Proponga un mecanismo para la reacción.

$$\text{Poliestireno} \xrightarrow[\text{SnCl}_4]{\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{Cl}} -\text{CH}_2-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Cl})-$$

Poliestireno

26.48 Un grupo protector Fmoc puede eliminarse de un aminoácido cuando se trata con la amina básica piperidina. Proponga un mecanismo.

$pK_a = 23$

Base, H_2O → + CO_2 + $H_3\overset{+}{N}CHCO$

Aminoácido protegido por Fmoc

26.49 Las proteínas pueden romperse específicamente en el enlace amida en el lado carboxilo de los residuos de metionina por la reacción con bromuro de cianógeno, BrC≡N.

1. BrCN
2. H_2O

La reacción ocurre en varios pasos:

(a) El primer paso es una reacción de sustitución nucleofílica del azufre en la cadena lateral de la metionina con BrCN para dar un ion cianosulfonio, $[R_2SCN]^+$. Muestre la estructura del producto y proponga un mecanismo para la reacción.

(b) El segundo paso es una reacción S_N2 interna, con el oxígeno del grupo carbonilo del residuo de metionina desplazando el grupo saliente azufre cargado positivamente y formando un producto con anillo de cinco miembros. Muestre la estructura del producto y el mecanismo de su formación.

(c) El tercer paso es una reacción de hidrólisis para separar la cadena de péptido. El grupo carboxilo del antiguo residuo de metionina ahora es parte de un anillo de lactona (éster cíclico). Muestre la estructura de la lactona producida y el mecanismo de su formación.

(d) El paso final es una hidrólisis de la lactona para dar el producto mostrado. Muestre el mecanismo de la reacción.

26.50 Un nuevo método ingenioso para la síntesis de péptidos involucra la formación de un enlace amida por la reacción de un α-ceto ácido con una *N*-alquilhidroxilamina:

DMF

+ CO_2 + H_2O

Un α-ceto ácido | **Una hidroxilamina** | **Una amida**

Se piensa que la reacción ocurre por la adición nucleofílica de la *N*-alquilhidroxilamina al ceto ácido como si se formara una oxima (sección 19.8), seguida por descarboxilación y eliminación del agua. Muestre el mecanismo.

26.51 La arginina, el más básico de los 20 aminoácidos comunes, contiene un grupo funcional *guanidino* en su cadena lateral. Explique, utilizando estructuras de resonancia, para mostrar cómo se estabiliza el grupo guanidino protonado.

Arginina

Grupo guanidino

26.52 El citocromo *c* es una enzima que se encuentra en las células de todos los organismos aeróbicos. El análisis elemental del citocromo *c* muestra que contiene 0.43% de hierro. ¿Cuál es la masa molecular mínima de esta enzima?

26.53 La evidencia para la rotación restringida alrededor de los enlaces amida CO—N proviene de los estudios de NMR. A temperatura ambiente, el espectro de ^{1}H-RMN de la *N,N*-dimetilformamida muestra tres picos: 2.9 δ (singulete, 3H), 3.0 δ (singulete, 3 H), 8.0 δ (singulete, 1 H). Sin embargo, a medida que aumenta la temperatura los dos singuletes en 2.9 δ y 3.0 δ se combinan lentamente. A 180 °C, el espectro de ^{1}H-RMN muestra sólo dos señales: 2.95 δ (singulete, 6 H) y 8.0 δ (singulete, 1 H). Explique este comportamiento dependiente de la temperatura.

***N,N*-Dimetilformamida**

26.54 Proponga una estructura para un octapéptido que muestra la composición Asp, Gli_2, Leu, Fen, Pro_2, Val en el análisis de aminoácidos. El análisis de Edman muestra un grupo terminal N glicina y la leucina es el grupo terminal C. La hidrólisis ácida da los fragmentos siguientes:

Val-Pro-Leu, Gli, Gli-Asp-Fen-Pro, Fen-Pro-Val

26.55 Observe la estructura de la insulina humana (página 1057) e indique dónde se rompe cada cadena en la molécula por la tripsina y por la quimotripsina.

26.56 ¿Cuál es la estructura de un nonapéptido que da los fragmentos siguientes cuando se rompe?

Ruptura por tripsina: Val-Val-Pro-Tir-Leu-Arg, Ser-Ile-Arg

Ruptura por quimotripsina: Leu-Arg, Ser-Ile-Arg-Val-Val-Pro-Tir

26.57 La oxitocina, una hormona nonapeptídica secretada por la glándula pituitaria, funciona estimulando la contracción uterina y la lactancia durante el parto. Se determinó su secuencia a partir de la siguiente evidencia:

1. La oxitocina es un compuesto cíclico que contiene un puente disulfuro entre dos residuos de cisteína.
2. Cuando se reduce el puente disulfuro, la oxitocina tiene la constitución: Asn, Cis_2, Gln, Gli, Ile, Leu, Pro, Tir.
3. La hidrólisis parcial de la oxitocina reducida produce siete fragmentos: Asp-Cis, Ile-Glu, Cis-Tir, Leu-Gli, Tir-Ile-Glu, Glu-Asp-Cis, Cis-Pro-Leu.
4. La Gli es el grupo terminal C.
5. Los aminoácidos Glu y Asp están presentes como sus amidas de cadena lateral (Gln y Asn) en lugar de como ácidos libres de cadena lateral.

¿Cuál es la secuencia de aminoácidos de la oxitocina reducida? ¿Cuál es la estructura de la oxitocina?

26.58 El *aspartame*, un endulzante no nutritivo vendido con el nombre comercial de NutraSweet (entre otros), es el éster metílico de un dipéptido simple, Asp-Fen-OCH_3.

(a) Dibuje la estructura del aspartame.

(b) El punto isoeléctrico del aspartame es 5.9. Dibuje la estructura principal presente en una disolución acuosa a este pH.

(c) Dibuje la forma principal del aspartame presente a pH fisiológico = 7.3.

26.59 Remítase a la figura 26.4 en la página 1060 y proponga un mecanismo para el paso final en la degradación de Edman —el rearreglo catalizado por un ácido del derivado de ATZ al derivado de PTH.

26.60 Los aminoácidos se metabolizan por una reacción de transaminación en la que el grupo $-NH_2$ del aminoácido cambia posiciones con el grupo ceto de un α-ceto ácido. Los productos son un nuevo aminoácido y un nuevo α-ceto ácido. Muestre el producto de la transaminación de la isoleucina.

26.61 El primer paso en la degradación biológica de la histidina es la formación de una 4-metilidenimidazol-5-ona (MIO) por la ciclación de un segmento de la cadena peptídica en la enzima histidina amoniaco liasa. Proponga un mecanismo.

H CH2OH O N H NH O H CH3 NH Enz Enz O

CH2 O N N H CH3 NH Enz Enz O

4-Metilidenimidazol-5-ona (MIO)

26.62 La primera etapa en la degradación biológica de la lisina es la aminación reductiva con α-cetoglutarato para dar sacaropina. El fosfato del dinucleótido nicotinamida adenina (NADPH), un pariente de la NADH, es el agente reductor. Muestre el mecanismo.

H $\overset{+}{N}H_3$ H_2N CO_2^-

Lisina

+

O ^-O_2C CO_2^-

***α*-Cetoglutarato**

NADPH/H+ NADP+

^-O_2C H H $\overset{+}{N}H_3$ ^-O_2C N H CO_2^-

Sacaropina

27

Las burbujas de jabón, tan comunes pero tan hermosas, están hechas de grasa animal, un lípido. © 2010 Zhu Difeng. Utilizada bajo licencia de Shutterstock.com

Biomoléculas: lípidos

Los **lípidos** son moléculas orgánicas que se encuentran en la naturaleza, que tienen una solubilidad limitada en agua y que pueden aislarse de los organismos por extracción con disolventes orgánicos no polares. Son ejemplos las grasas, los aceites, las ceras, varias vitaminas y hormonas, y la mayor parte de los componentes no proteínicos de las membranas celulares. Obsérvese que esta definición difiere de la utilizada para los carbohidratos y proteínas en que los lípidos se definen por una propiedad física (solubilidad) más que por su estructura. De los muchos tipos de lípidos, se estudiarán en este capítulo sólo algunos de ellos: triacilgliceroles, eicosanoides, terpenoides y esteroides.

Los lípidos se clasifican en dos tipos generales: aquellos que son semejantes a las grasas y las ceras, los cuales contienen enlaces éster y pueden hidrolizarse, y aquellos semejantes al colesterol y otros esteroides, los cuales no tienen enlaces éster y no pueden hidrolizarse.

Grasa animal, un triéster (R, R′, R″ = cadenas C_{11}–C_{19})

Colesterol

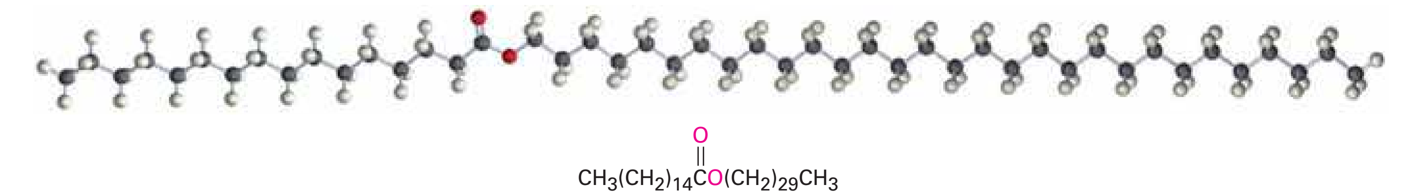
¿Por qué este capítulo? Ya hemos analizado dos de las cuatro clases principales de biomoléculas —proteínas y carbohidratos— y nos quedan dos. En este capítulo estudiaremos los lípidos, la clase más grande y más diversa de biomoléculas, veremos su estructura, función y metabolismo.

27.1 Ceras, grasas y aceites

Las **ceras** son mezclas de ésteres de ácidos carboxílicos de cadena larga con alcoholes de cadena larga. Por lo general, el ácido carboxílico tiene un número par de carbonos, de 16 a 36, mientras que los alcoholes tienen un número par de carbonos, de 24 a 36. Por ejemplo, uno de los componentes principales de la cera de abeja es el hexadecanoato de triacontilo, el éster del alcohol triacontanol C_{30} y el ácido hexadecanoico

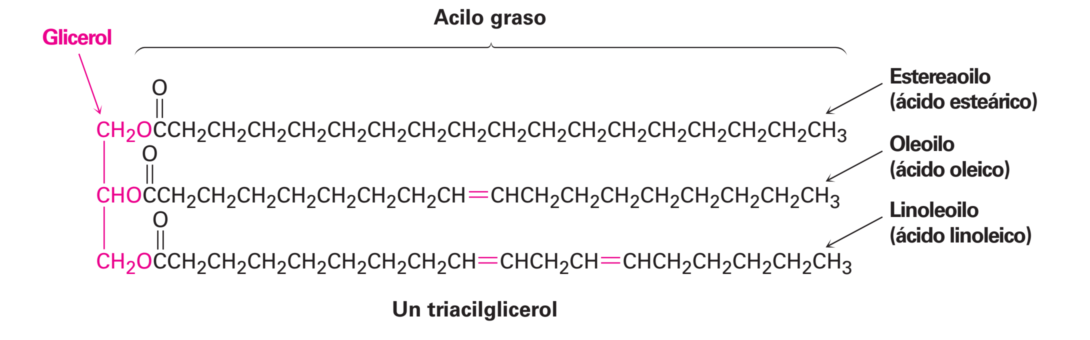
OWL Ingrese a OWL para Química orgánica en **www.cengage.com/owl** para ver tutoriales y simulaciones, desarrollar habilidades para resolver problemas y una completa asignación de tareas en línea por parte de su profesor.

C_{16}. Los recubrimientos protectores cerosos en la mayor parte de las frutas, bayas, hojas y pieles de los animales tienen estructuras similares.



Hexadecanoato de triacontilo (de la cera de abeja)

Las grasas animales y los aceites vegetales son los lípidos que se encuentran distribuidos más ampliamente en la naturaleza. Aunque parecen diferentes —las grasas animales como la mantequilla y la manteca son sólidas, mientras que los aceites vegetales como el aceite de maíz y el de cacahuate son líquidos—, sus estructuras están estrechamente relacionadas. Químicamente, las grasas y los aceites son *triglicéridos* o **triacilgliceroles** —triésteres de glicerol con tres ácidos carboxílicos de cadena larga llamados **ácidos grasos**—. Los animales utilizan las grasas como almacenamiento de energía a largo plazo, debido a que están mucho menos oxidadas que los carbohidratos y proveen casi seis veces más energía que una masa equivalente del glucógeno hidratado almacenado.



Un triacilglicerol

La hidrólisis de una grasa o de un aceite con NaNOH acuoso produce glicerol y tres ácidos grasos. Por lo general, los ácidos grasos no están ramificados y contienen un número par de átomos de carbono, entre 12 y 20. Si se presentan enlaces dobles, tienen principalmente, aunque no completamente, geometría *Z* o cis. Los tres ácidos grasos de una molécula de un triacilglicerol específico no son necesariamente los mismos y es probable que la grasa o el aceite de una fuente dada sea una mezcla compleja de varios triacilgliceroles distintos. La tabla 27.1 enlista algunos de los ácidos grasos más comunes, y la tabla 27.2 enlista la composición aproximada de los aceites y las grasas de distintas fuentes.

Se conocen más de 100 ácidos grasos diferentes, y casi 40 se encuentran distribuidos ampliamente en la naturaleza. El ácido palmítico (C_{16}) y el ácido esteárico (C_{18}) son los ácidos grasos saturados más abundantes; los ácidos oleico y linoleico (ambos C_{18}) son los ácidos grasos insaturados que abundan más. El ácido oleico es *monoinsaturado* dado que sólo tiene un enlace doble, mientras que los ácidos linoleico, linolénico y araquidónico son **ácidos grasos poliinsaturados** porque tienen más de un enlace doble. Los ácidos linoleico y linolénico se encuentran en la crema y son esenciales en la dieta humana; los bebés crecen poco y desarrollan lesiones cutáneas si se alimentan por periodos largos con una dieta de leche sin grasa. El ácido linolénico, en particular, es un ejemplo de un ácido graso *omega-3*, que ha sido encontrado en los niveles más bajos de triglicéridos en la sangre y reduce el riesgo de un ataque al corazón. El nombre

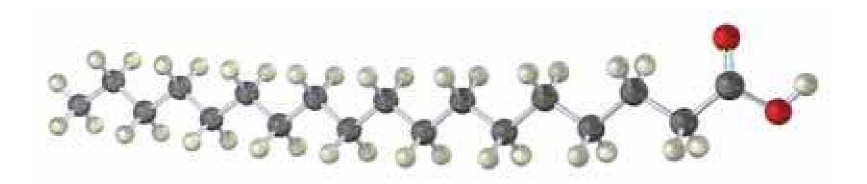
Tabla 27.1 Estructuras de algunos ácidos grasos comunes

Nombre	Núm. de carbonos	Punto de fusión (°C)	Estructura
Saturados			
Láurico	12	43.2	$CH_3(CH_2)_{10}CO_2H$
Mirístico	14	53.9	$CH_3(CH_2)_{12}CO_2H$
Palmítico	16	63.1	$CH_3(CH_2)_{14}CO_2H$
Esteárico	18	68.8	$CH_3(CH_2)_{16}CO_2H$
Aracídico	20	76.5	$CH_3(CH_2)_{18}CO_2H$
Insaturados			
Palmitoleico	16	−0.1	$(Z)\text{-}CH_3(CH_2)_5CH{=}CH(CH_2)_7CO_2H$
Oleico	18	13.4	$(Z)\text{-}CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7CO_2H$
Linoleico	18	−12	$(Z,Z)\text{-}CH_3(CH_2)_4(CH{=}CHCH_2)_2(CH_2)_6CO_2H$
Linolénico	18	−11	(todos Z)-$CH_3CH_2(CH{=}CHCH_2)_3(CH_2)_6CO_2H$
Aracidónico	20	−49.5	(todos Z)-$CH_3(CH_2)_4(CH{=}CHCH_2)_4CH_2CH_2CO_2H$

Tabla 27.2 Composición aproximada de algunas grasas y aceites

	Ácidos grasos saturados (%)				Ácidos grasos insaturados (%)	
Fuente	C_{12} láurico	C_{14} mirístico	C_{16} palmítico	C_{18} esteárico	C_{18} oleico	C_{18} linoleico
Grasa animal						
Manteca	—	1	25	15	50	6
Mantequilla	2	10	25	10	25	5
Grasa humana	1	3	25	8	46	10
Grasa de ballena	—	8	12	3	35	10
Aceite vegetal						
Coco	50	18	8	2	6	1
Maíz	—	1	10	4	35	45
Oliva	—	1	5	5	80	7
Cacahuate	—	—	7	5	60	20

omega-3 significa que hay un doble enlace a tres carbonos desde el extremo no carboxílico de la cadena.



$$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH$$

Ácido esteárico

Doble enlace omega-3

1 2 3

$$CH_3CH_2CH{=}CHCH_2CH{=}CHCH_2CH{=}CHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}OH$$

Ácido linolénico, un ácido graso poliinsaturado omega-3

La información en la tabla 27.1 muestra que los ácidos grasos insaturados tienen por lo general puntos de fusión menores que sus contrapartes saturados, una tendencia que también es cierta para los triacilgliceroles. Dado que los aceites vegetales tienen por lo general una proporción más alta de ácidos grasos insaturados/saturados que las grasas animales (tabla 27.2), tienen puntos de fusión bajos. La diferencia es una consecuencia de la estructura. Las grasas saturadas tienen una forma uniforme que les permite ordenarse eficientemente en un retículo cristalino; sin embargo, en los aceites vegetales insaturados los enlaces C=C introducen doblamientos y deformaciones en las cadenas de hidrocarburo, lo que hace más difícil la formación cristalina. Mientras más dobles enlaces haya, es más difícil para las moléculas cristalizarse y es más bajo el punto de fusión del aceite.

Los enlaces C=C en los aceites vegetales pueden reducirse por una hidrogenación catalítica, realizada típicamente a temperatura alta utilizando un catalizador de níquel, para producir grasas saturadas sólidas o semisólidas. La margarina y algunas mantecas vegetales se producen hidrogenando aceite de soya, cacahuate o semilla de algodón hasta que se obtiene la consistencia apropiada. Desafortunadamente, la reacción de hidrogenación se acompaña por alguna isomerización cis-trans de los enlaces dobles restantes, lo que produce grasas con alrededor de 10% al 15% de ácidos grasos insaturados trans. La ingesta de ácidos grasos trans aumenta los niveles de colesterol en la sangre, por lo que incrementan el riesgo de problemas cardiacos. Un ejemplo es la conversión de ácido linoleico en ácido elaídico.

cis

13 12 10 9

O

Ácido linoleico

H_2
catalizador

trans

9

10

O

Ácido elaídico

Problema 27.1

La cera de carnauba, utilizada en pulidores de pisos y muebles, contiene un éster de un alcohol C_{32} de cadena lineal con un ácido carboxílico C_{20} de cadena lineal. Dibuje su estructura.

Problema 27.2

Dibuje las estructuras del tripalmitato de glicerilo y del trioleato de glicerilo. ¿Cuál esperaría que tenga un punto de fusión más alto?

27.2 Jabón

Se ha conocido el jabón desde al menos el año 600 a.C., cuando los fenicios preparaban un material cuajado hirviendo grasa de cabra con extractos de ceniza de madera; sin embargo, las propiedades limpiadoras del jabón no se reconocían ampliamente y el uso del jabón no se hizo extenso hasta el siglo XVIII. Químicamente, el jabón es una mezcla de las sales de sodio o de potasio de los ácidos grasos de cadena larga producidas por la hidrólisis (*saponificación*) del ácido graso de origen animal con álcali. La ceniza de madera se utilizaba como una fuente de álcali hasta inicios del siglo XVIII, cuando se volvió asequible el desarrollo del proceso de LeBlanc para preparar Na_2CO_3 hirviendo sulfato de sodio con piedra caliza.

$$\begin{array}{l} CH_2OCOR \\ | \\ CHOCOR \\ | \\ CH_2OCOR \end{array} \xrightarrow[H_2O]{NaOH} 3\ RCO_2^-\ Na^+ + \begin{array}{l} CH_2OH \\ | \\ CHOH \\ | \\ CH_2OH \end{array}$$

Una grasa
(R = cadenas alifáticas de C_{11}–C_{19})

Jabón

Glicerol

Los cuajados de jabón crudo contienen glicerol y álcali en exceso, al igual que el jabón, pero pueden purificarse hirviéndolos con agua y adicionando NaCl o KCl para precipitar las sales de carboxilato puras. El jabón refinado que se precipita se seca, perfuma y comprime en barras para el uso doméstico. Se adicionan colorantes para producir jabones de color, antisépticos para jabones medicinales y piedra pómez para jabones exfoliantes, y se insufla aire para que floten. Sin embargo, a pesar de estos tratamientos extras e independientemente de su precio, todos los jabones son básicamente iguales.

Los jabones actúan como limpiadores debido a que los dos extremos de una molécula de jabón son muy diferentes. El extremo carboxilato de la molécula de cadena larga es iónico y, por tanto, hidrofílico **(sección 21.2)**, es decir, atraído por el agua. Sin embargo, la porción larga hidrocarbonada de la molécula es no polar e hidrofóbica, por lo que evita el agua y, por tanto, es más soluble en aceites. El efecto neto de estas dos tendencias opuestas es que los jabones son atraídos por los aceites y por el agua, por tanto, son útiles como limpiadores.

Cuando los jabones se dispersan en agua, las colas de las largas cadenas hidrocarbonadas se unen y agrupan en el interior de una esfera hidrofóbica enredada, mientras que las cabezas iónicas sobre la superficie se adhieren a la capa de agua. En la **figura 27.1** se muestran estos agrupamientos esféricos, llamados **micelas**. Las gotas de grasa y aceite se solubilizan en agua cuando son cubiertas por las colas no polares de las moléculas de jabón en el centro de las micelas; una vez solubilizadas, la grasa y la suciedad pueden enjuagarse.

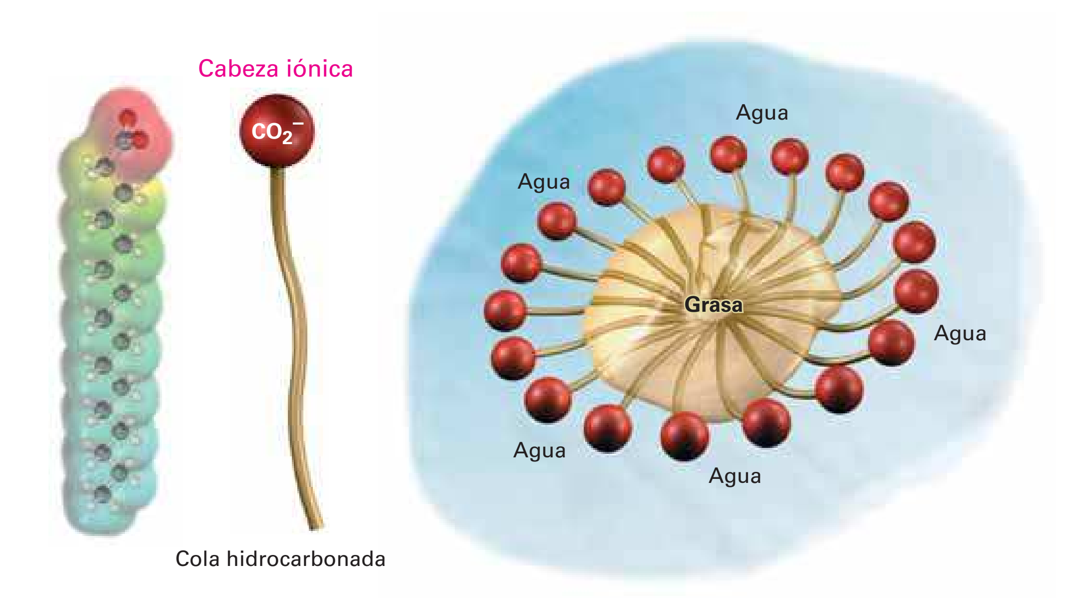


Figura 27.1 Una micela de jabón solubilizando una partícula de grasa en agua. Un mapa de potencial electrostático de un carboxilato del ácido graso muestra cómo la carga negativa se localiza en el grupo de la cabeza.

Aunque los jabones son muy útiles, también tienen algunas desventajas. En agua dura, la cual contiene iones metálicos, los carboxilatos de sodio solubles se convierten en sales insolubles de magnesio y calcio, lo que deja el anillo familiar de suciedad alrededor de la tina de baño y el color grisáceo en la ropa blanca. Los químicos han superado estos problemas sintetizando una clase de detergentes basados en sales de ácidos alquilbencensulfónicos de cadena larga. El principio de los detergentes sintéticos es el mismo que el de los jabones: el extremo de alquilbenceno en la molécula es atraído por la grasa, mientras que el extremo del sulfonato aniónico lo es por el agua. Sin embargo, a diferencia de los jabones, los detergentes preparados de sulfonato no forman sales metálicas insolubles en agua dura y no dejan una suciedad desagradable.

Un detergente sintético
(R = una mezcla de cadenas de C_{12})

Problema 27.3
Dibuje la estructura del oleato de magnesio, un componente de la suciedad en la tina de baño.

Problema 27.4
Escriba la reacción de saponificación del monopalmitato de gliceril dioleato con NaOH acuoso.

27.3 Fosfolípidos

Al igual que las ceras, las grasas y los aceites son ésteres de ácidos carboxílicos, los **fosfolípidos** son diésteres del ácido fosfórico, H_3PO_4.

Un monoéster del ácido fosfórico

Un diéster del ácido fosfórico

Un triéster del ácido fosfórico

Un éster del ácido carboxílico

Los fosfolípidos son de dos clases generales: *glicerofosfolípidos* y *esfingomielinas*. Los glicerofosfolípidos se basan en el ácido fosfatídico, el cual contiene un esqueleto de glicerol unido por enlaces éster a dos ácidos grasos y a un ácido fosfórico. Aunque los residuos de ácidos grasos pueden ser cualquiera de las unidades C_{12}-C_{20} comúnmente presentes en las grasas, el grupo acilo en el C1 por lo general es saturado y el que está en el C2 es insaturado. El grupo fosfato en el C3 también está unido a un amino alcohol como la colina $[HOCH_2CH_2N(CH_3)_3]^+$, la etanolamina $(HOCH_2CH_2NH_2)$ o la serina $[HOCH_2CH(NH_2)CO_2H]$. Los compuestos son quirales y tienen una configuración L, o *R*, en el C2.

Ácido fosfatídico

Fosfatidilcolina

Fosfatidil-etanolamina

Fosfatidilserina

Las esfingomielinas son el segundo grupo principal de los fosfolípidos. Estos compuestos tienen esfingosina o una dihidroxiamina relacionada como su esqueleto y son

particularmente abundantes en el cerebro y en el tejido nervioso, donde son el constituyente principal del recubrimiento alrededor de las fibras nerviosas.

$CH_3(CH_2)_{12}$ … NH_2, CH_2OH, HO, H

Esfingosina

$CH_2(CH_2)_{15-23}CH_3$, O=C, N—H, $CH_3(CH_2)_{12}$ … $CH_2O—P(=O)(O^-)—OCH_2CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3$, HO, H

Una esfingomielina

Los fosfolípidos se encuentran ampliamente en los tejidos de plantas y animales, y constituyen aproximadamente del 50 al 60% de las membranas celulares. Debido a que son semejantes a los jabones en que tienen una cola larga hidrocarbonada no polar unida a una cabeza iónica polar, los fosfolípidos en la membrana celular se organizan en una **bicapa lipídica** de casi 5.0 nm (50 Å) de grosor. Como se muestra en la **figura 27.2**, las colas no polares se agregan en el centro de la bicapa casi de la misma manera en que las colas de los jabones se agregan en el centro de una micela. Esta bicapa sirve como una barrera eficaz para el paso de agua, iones y otros componentes hacia dentro y fuera de las células.

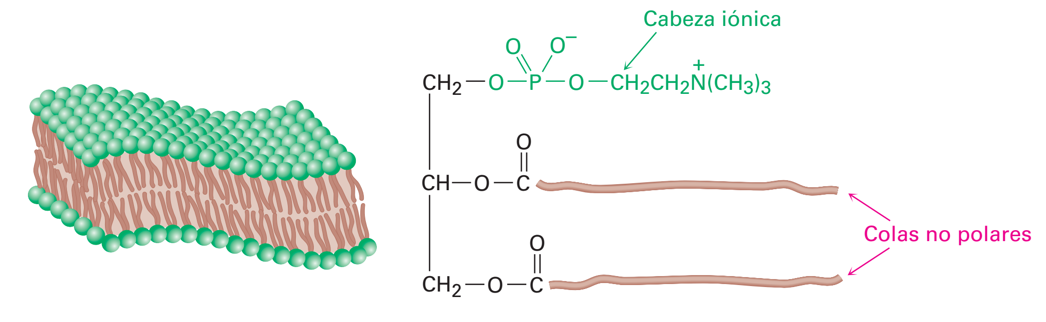


Figura 27.2 Agregación de glicerofosfolípidos en la bicapa lipídica que compone las membranas celulares.

27.4 Prostaglandinas y otros eicosanoides

Las **prostaglandinas** son un grupo de lípidos de C_{20} que contienen un anillo de cinco miembros con dos cadenas laterales largas. Aisladas por primera vez en la década de 1930 por Ulf von Euler, en el Instituto Karolinska en Suecia, gran parte del trabajo estructural y químico en las prostaglandinas fue realizado por Sune Bergström y Bengt Samuelsson. Los tres recibieron el premio Nobel por su trabajo. El nombre *prostaglandina* se deriva del hecho de que los compuestos fueron aislados por primera vez a partir de las glándulas de la próstata de la oveja, pero posteriormente se ha demostrado que están presentes en cantidades pequeñas en todos los tejidos y fluidos del cuerpo.

Las varias docenas de prostaglandinas conocidas tienen un intervalo extraordinariamente amplio de efectos biológicos. Entre sus muchas propiedades, pueden disminuir la presión arterial, afectar la acumulación de plaquetas en la sangre durante la

coagulación, disminuir las secreciones gástricas, controlar la inflamación, afectar el funcionamiento de los riñones, afectar los sistemas reproductivos y estimular las contracciones del útero durante el parto.

Las prostaglandinas, junto con los compuestos llamados tromboxanos y los leucotrienos, constituyen una clase de compuestos llamados **eicosanoides** debido a que se derivan biológicamente del ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico, o ácido araquidónico **(figura 27.3)**. Las prostaglandinas (PG) tienen un anillo de ciclopentano con dos cadenas laterales largas; los tromboxanos (TX) tienen un anillo con seis miembros que contiene oxígeno; y los leucotrienos (LT) son acíclicos.

Ácido araquidónico

Prostaglandina E_1 (PGE_1)

Prostaglandina I_2 (PGI_2) (prostaciclina)

Tromboxano B_2 (TXB_2)

Leucotrieno E_4 (LTE_4)

Figura 27.3 Estructuras de algunos eicosanoides representativos. Todos se derivan biológicamente del ácido araquidónico.

Los eicosanoides se nombran basándose en su sistema de anillo (PG, TX o LT), el patrón de sustitución, y el número de enlaces dobles. Los varios patrones de sustitución en el anillo se indican por una letra como en la **figura 27.4**, y el número de enlaces dobles se indica por un subíndice, por tanto, la PGE_1 es una prostaglandina con el patrón de sustitución "E" y un enlace doble. La numeración de los átomos en los varios eicosanoides es la misma que en el ácido araquidónico, comenzando con el carbono del $-CO_2H$ como C1, continuando alrededor del anillo y finalizando con el carbono del $-CH_3$ en el otro extremo de la cadena como C20.

Una prostaglandina (PG) Un tromboxano (TX) Un leucotrieno (LT)

PGA PGD PGE PGF PGG, PGH

PGI TXA TXB

Figura 27.4 El sistema de nomenclatura para los eicosanoides.

La biosíntesis de eicosanoides comienza con la conversión del ácido araquidónico en PGH_2, catalizada por la PGH sintasa (PGHS) multifuncional, también llamada ciclooxigenasa (COX). Existen dos enzimas distintas, PGHS-1 y PGHS-2 (o COX-1 y COX-2), las cuales llevan a cabo la misma reacción pero parecen funcionar independientemente. La COX-1 realiza la producción fisiológica normal de las prostaglandinas, y la COX-2 produce prostaglandina adicional en respuesta a la artritis u otras condiciones inflamatorias. El Vioxx, Celebrex, Bextra y varios otros fármacos inhiben de forma selectiva la enzima COX-2 pero también parecen ocasionar potencialmente serios problemas cardiacos en pacientes debilitados. (Véase la sección *Una mirada más profunda* del capítulo 15.)

La PGHS lleva a cabo dos transformaciones, una reacción inicial del ácido araquidónico con O_2 para producir PGG_2 y una reducción subsecuente del grupo hidroperóxido (−OOH) al alcohol PGH_2. La secuencia de pasos involucrados en estas transformaciones fue mostrada en la figura 8.10, página 295.

El procesamiento posterior de la PGH_2 conduce a otros eicosanoides; por ejemplo, la PGE_2 se origina por una isomerización de la PGH_2 catalizada por la PGE sintasa (PGES). La coenzima glutatión es necesaria para la actividad enzimática, aunque no cambia químicamente durante la isomerización y su función no se ha comprendido totalmente. Una posibilidad es que el anión tiolato de glutatión rompa el enlace O−O en la PGH_2 por un ataque tipo S_N2 en uno de los átomos de oxígeno, lo que da un tioperóxido como intermediario (R—S—O—R′) que elimina el glutatión para dar la cetona **(figura 27.5)**.

Figura 27.5 Mecanismo de la conversión de la PGH_2 en la PGE_2.

Ácido araquidónico

PGH_2

Tioperóxido intermediario

PGE_2

Glutatión

Problema 27.5

Asigne la configuración *R* o *S* a cada centro quiral en la prostaglandina E_2 (figura 27.5), la más abundante y potente biológicamente de las prostaglandinas en los mamíferos.

27.5 Terpenoides

En la sección *Una mirada más profunda* del capítulo 8 vimos brevemente los **terpenoides**, un grupo vasto y diverso de lípidos que se encuentra en todos los organismos vivos. A pesar de sus diferencias estructurales aparentes, todos los terpenoides contienen un múltiplo de cinco carbonos y se obtienen de forma biosintética a partir del precursor de cinco carbonos isopentil difosfato **(figura 27.6)**. Aunque formalmente, un *terpenoide* contiene oxígeno, mientras que un *terpeno* es un hidrocarburo, por simplicidad utilizaremos el término *terpenoide* para referirnos a ambos.

Debe recordar, del capítulo 8, que los terpenoides se clasifican de acuerdo con el número de los múltiplos de cinco carbonos que contienen; los monoterpenoides contienen 10 carbonos y se derivan de dos difosfatos de isopentenilo; los sesquiterpenoides contienen 15 carbonos y se derivan de tres difosfatos de isopentenilo; los diterpenoides contienen 20 carbonos y se derivan de cuatro difosfatos de isopentenilo, y así sucesivamente, hasta llegar a los triterpenoides (C_{30}) y tetraterpenoides (C_{40}). Por ejemplo, el triterpenoide lanosterol es el precursor a partir del cual se preparan las hormonas esteroides, y el tetraterpenoide β-caroteno es una fuente de vitamina A (figura 27.6).

El terpenoide precursor difosfato de isopentenilo, llamado formalmente pirofosfato de isopentenilo y cuya abreviatura es IPP, se biosintetiza por dos rutas diferentes que dependen del organismo y la estructura del producto final. En los animales y en las plantas superiores, los sesquiterpenoides y los triterpenoides surgen principalmente a

Figura 27.6 Estructuras de algunos terpenoides representativos.

partir de la ruta del *mevalonato*, mientras que los monoterpenoides, los diterpenoides y los tetraterpenoides se biosintetizan por la ruta del *5-fosfato de 1-desoxi-D-xilulosa (DXP)* también llamado fosfato metileritritol o MEP. En las bacterias se utilizan ambas rutas y sólo veremos la ruta del mevalonato, la cual es más común y se comprende mejor en la actualidad.

La ruta del mevalonato a difosfato de isopentenilo

Como se resume en la **figura 27.7**, la ruta del mevalonato comienza con la conversión de acetato en acetil CoA, seguida por la condensación de Claisen para producir

acetoacetil CoA. Una segunda reacción de condensación carbonílica con una tercera molécula de acetil CoA, un proceso tipo aldólico, produce el compuesto con seis carbonos 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA, el cual se reduce para dar mevalonato. La fosforilación, seguida por la pérdida de CO_2 y del ion fosfato, completa el proceso.

Figura 27.7 | **MECANISMO**

La ruta del mevalonato para la biosíntesis del difosfato de isopentenilo a partir de tres moléculas de acetil CoA. Los pasos individuales se explican en el texto.

Paso 1 de la figura 27.7: condensación de Claisen El primer paso en la biosíntesis del mevalonato es una condensación de Claisen para producir acetoacetil CoA, una reacción catalizada por la acetoacetil CoA acetiltransferasa. Primero se une un grupo acetilo a la enzima por una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo con un grupo −SH de la cisteína. La formación de un ion enolato a partir de una segunda molécula de acetil CoA, seguida por una condensación de Claisen, genera el producto.

Acetil CoA

Acetoacetil CoA

Paso 2 de la figura 27.7: condensación aldólica Después la acetoacetil CoA experimenta una adición tipo aldólica de un ion enolato de la acetil CoA en una reacción catalizada por la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA sintasa. La reacción ocurre por la unión inicial del sustrato y un grupo −SH de la cisteína en la enzima, seguida por la adición del ion enolato y la hidrólisis posterior para dar (3*S*)-3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG-CoA).

(3*S*)-3-Hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG-CoA)

Paso 3 de la figura 27.7: reducción La reducción de la HMG-CoA para dar (*R*)-mevalonato es catalizada por la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa y requiere de dos equivalentes del fosfato del dinucleótido de nicotinamida adenina reducido (NADPH), un pariente cercano del NADH **(sección 19.12)**. La reacción ocurre en dos pasos y procede a través de un aldehído intermediario. El primer paso es una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo que involucra transferir el hidruro del NADPH al grupo carbonilo del tioéster de la HMG-CoA; seguida de la expulsión de la HSCoA

como grupo saliente, el aldehído intermediario experimenta una segunda adición de hidruro para dar mevalonato.

NADPH

HMG-CoA

Mevaldehído

(*R*)-Mevalonato

Paso 4 de la figura 27.7: fosforilación y decarboxilación Se necesitan tres reacciones adicionales para convertir el mevalonato en difosfato de isopentenilo. Las primeras dos son fosforilaciones directas que ocurren por reacciones de sustitución nucleofílica en el fósforo terminal del ATP. Primero se convierte el mevalonato a 5-fosfato de mevalonato (fosfomevalonato) por la reacción con ATP y el 5-fosfato de mevalonato reacciona con un segundo ATP para dar 5-difosfato de mevalonato (difosfomevalonato). La tercera reacción resulta en la fosforilación del grupo hidroxilo terciario, seguida por la descarboxilación y la pérdida del ion fosfato.

(*R*)-Mevalonato

5-Fosfato de mevalonato

5-Difosfato de mevalonato

Difosfato de isopentenilo

La descarboxilación final del 5-difosfato de mevalonato parece inusual debido a que las descarboxilaciones de ácidos no ocurren típicamente excepto en los β-ceto ácidos

y en los ácidos malónicos, en los que el grupo carboxilato está a dos átomos de un grupo carbonilo adicional **(sección 27.7)**. La función de este segundo grupo carbonilo es actuar como receptor de electrones y estabilizar la carga que resulta de la pérdida de CO_2. Aunque, de hecho, la descarboxilación de un β-ceto ácido y la descarboxilación del 5-difosfato de mevalonato están estrechamente relacionadas.

Catalizado por la 5-fosfato de mevalonato descarboxilasa, primero se fosforiliza el sustrato en el grupo −OH libre por la reacción con ATP para dar un fosfato terciario, el cual experimenta disociación espontánea similar a S_N1 para dar un carbocatión terciario. La carga positiva actúa como receptor de electrones para facilitar la descarboxilación exactamente de la misma manera en la que lo hace el grupo carbonilo β, lo que da difosfato de isopentenilo. (En las estructuras siguientes, el grupo difosfato se abrevia como OPP.)

ATP ADP
P_i
5-Difosfato de mevalonato
Carbocatión
Difosfato de isopentenilo
+ CO_2

Problema 27.6

La conversión del 5-fosfato de mevalonato en difosfato de isopentenilo ocurre con el siguiente resultado. ¿Cuál hidrógeno, *pro-R* o *pro-S*, resulta cis al grupo metilo y cuál resulta trans?

5-Difosfato de mevalonato
Difosfato de isopentenilo

Conversión del difosfato de isopentenilo en terpenoides

La conversión del difosfato de isopentenilo (IPP) en terpenoides comienza con su isomerización en difosfato de dimetilalilo, abreviado como DMAPP y llamado antes pirofosfato de dimetilalilo. Se combinan estas dos estructuras de C_5 para dar la unidad C_{10}

del difosfato de geranilo (GPP). El alcohol correspondiente, geraniol, es un terpenoide perfumado que se encuentra en el aceite de las rosas.

La combinación posterior del GPP con otro IPP da la unidad C15 del difosfato de farnesilo (FPP) y así sucesivamente hasta C_{25}. Los terpenoides con más de 25 carbonos, esto es, los triterpenoides (C_{30}) y los tetraterpenoides (C_{40}), se sintetizan por la dimerización de las unidades C_{15} y C_{20}, respectivamente **(figura 27.8)**. En particular, los triterpenoides y los esteroides se originan a partir de la dimerización reductiva del difosfato de farnesilo para dar escualeno.

OPP
OPP
Difosfato de isopentenilo (IPP)
Difosfato de dimetilalilo (DMAPP)
PP_i
OPP
Monoterpenos (C_{10})
Difosfato de geranilo (GPP)
IPP
PP_i
OPP
Sesquiterpenos (C_{15})
Difosfato de farnesilo (FPP)
Dimerización
Triterpenos (C_{30})
Escualeno

Figura 27.8 Una visión general de la biosíntesis de terpenoides a partir del difosfato de isopentenilo.

La isomerización del difosfato de isopentenilo en difosfato de dimetilalilo es catalizada por la IPP isomerasa y ocurre a través de una ruta de un carbocatión. La protonación del enlace doble del IPP por un hidrógeno unido a un residuo de cisteína en la enzima da un carbocatión terciario intermediario, el cual es desprotonado por un residuo de glutamato que actúa como base para producir DMAPP. Los estudios estructurales de rayos X en la enzima muestran que mantiene al sustrato en una cavidad

inusualmente profunda y bien protegida para resguardar al carbocatión altamente reactivo de la reacción con un disolvente u otras sustancias externas.

Difosfato de isopentenilo (IPP) → Carbocatión → Difosfato de dimetilalilo (DMAPP)

El acoplamiento inicial del DMAPP con IPP para dar difosfato de geranilo y el acoplamiento subsecuente del GPP con una segunda molécula de IPP para dar difosfato de farnesilo, son catalizados por la difosfato de farnesito sintasa. El proceso requiere del ion Mg^{2+} y el paso clave es una reacción de sustitución nucleofílica en la que el enlace doble de la IPP se comporta como un nucleófilo en el desplazamiento del grupo saliente ion difosfato (PPi) sobre DMAPP. El mecanismo exacto sugiere que el DMAPP desarrollado del paso de sustitución nucleofílica, ya sea S_N1 o S_N2, es difícil de establecer de forma concluyente; sin embargo, la evidencia disponible sugiere que el sustrato desarrolla un carácter considerablemente catiónico y que quizá ocurra la disociación espontánea del ion difosfato alílico en una ruta tipo S_N1 **(figura 27.9)**.

DMAPP → Carbocatión alílico → (IPP) → Carbocatión terciario → Difosfato de geranilo (GPP) → (IPP, PP_i) → Difosfato de farnesilo (FPP)

Figura 27.9 Mecanismo de la reacción de acoplamiento del difosfato de dimetilalilo (DMAPP) y del difosfato de isopentenilo (IPP) para dar difosfato de geranilo (GPP).

La conversión posterior del difosfato de geranilo en monoterpenoides típicamente involucra a los carbocationes intermediarios y las rutas de reacciones multipasos que son catalizadas por las terpeno ciclasas. Las monoterpeno ciclasas funcionan al isomerizar primero al difosfato de geranilo en su isómero alílico difosfato de linalilo (LPP), un proceso que ocurre por la disociación espontánea tipo S_N1 en un carbocatión alílico, seguida de una recombinación. El efecto de esta isomerización es convertir el enlace doble C2−C3 del GPP en un enlace sencillo, lo que hace posible la ciclación y permite la isomerización *E/Z* del enlace doble.

La disociación y la ciclación posteriores por la adición electrofílica del carbono catiónico al enlace doble terminal da un catión cíclico, el cual podría rearreglarse, experimentar un desplazamiento de hidruro, ser capturado por un nucleófilo o ser desprotonado para dar cualquiera de los varios cientos de monoterpenoides conocidos. Como un ejemplo, el limoneno, un monoterpeno que se encuentra en varios aceites cítricos, se deriva de la ruta biosintética mostrada en la **figura 27.10**.

Figura 27.10 Mecanismo de la formación del monoterpeno limoneno a partir del difosfato de geranilo.

Ejemplo resuelto 27.1 Proponer una ruta para la biosíntesis de terpenoides

Proponga una ruta mecanística para la biosíntesis del α-terpineol a partir del difosfato de geranilo.

Estrategia

El α-terpineol, un monoterpenoide, debe derivarse biológicamente a partir del difosfato de geranilo a través de su isómero difosfato de linalilo. Dibuje el precursor en una conformación que se aproxime a la estructura de la molécula objetivo y realice una ciclación catiónica utilizando el enlace doble apropiado para desplazar el grupo saliente difosfato. Dado que el objetivo es un alcohol, el carbocatión que resulta de la ciclación debe reaccionar con agua.

Solución

OPP

PP_i

$:\ddot{O}H_2$

OH

Difosfato de linalilo

α-Terpineol

Problema 27.7

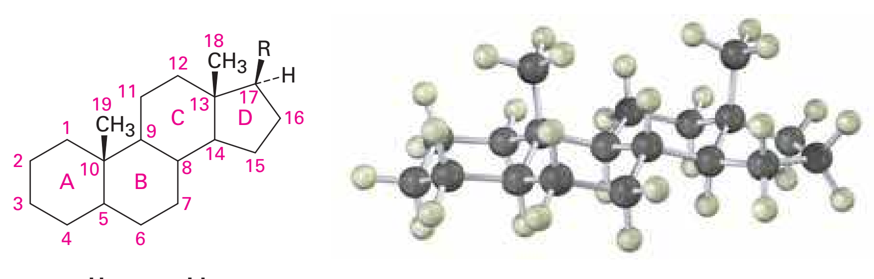
Proponga rutas mecanísticas para la formación biosintética de los terpenoides siguientes:

(a) **α-Pineno**

(b) **γ-Bisaboleno**

27.6 Esteroides

Además de las grasas, los fosfolípidos, los eicosanoides y los terpenoides, los extractos de lípidos de plantas y animales también contienen **esteroides**, o sea moléculas que se derivan del triterpenoide lanosterol (figura 27.6), y cuyas estructuras se basan en un sistema de anillos tetracíclicos. Los cuatro anillos se designan A, B, C y D, comenzando por la parte inferior izquierda, y los átomos de carbono se numeran empezando en el anillo A. Los tres anillos de seis miembros (A, B y C) adoptan conformaciones de silla pero están impedidos, por su geometría rígida, de experimentar la interconversión de anillo usual del ciclohexano **(sección 4.6)**.



Un esteroide
(R = varias cadenas laterales)

Los dos anillos de ciclohexano pueden unirse en una manera cis o trans. Con la fusión cis para dar *cis*-decalina, ambos grupos en las posiciones de unión de los anillos (grupos *angulares*) están en el mismo lado de los dos anillos. Con la fusión trans para dar *trans*-decalina, los grupos en las uniones de los anillos están en lados opuestos.

***cis*-Decalina**

***trans*-Decalina**

Como se muestra en la **figura 27.11**, los esteroides pueden tener una fusión cis o trans de los anillos A y B, pero por lo general las fusiones de los otros anillos (B–C y C–D) son trans. Un esteroide A–B trans tiene el grupo metilo angular en C19 arriba, denotado como β, y el átomo de hidrógeno en C5 abajo, denotado como α, en lados opuestos de la molécula. Por el contrario, un esteroide A–B cis tiene el grupo metilo

Figura 27.11 Conformaciones de esteroides. Los tres anillos de seis miembros tienen conformaciones de silla pero no tienen la capacidad de experimentar la interconversión del anillo. Los anillos A y B pueden estar fusionados cis o fusionados trans.

Un esteroide A–B trans

Un esteroide A–B cis

angular en C19 y el átomo de hidrógeno en C5 en el mismo lado (β) de la molécula. Ambos tipos de esteroides son moléculas planas relativamente grandes que tienen sus dos grupos metilo (C18 y C19) sobresaliendo axialmente arriba del sistema de anillo. Los esteroides A—B trans son los más comunes, aunque los esteroides A—B cis se encuentran en la bilis hepática.

Los grupos sustituyentes en el sistema de anillos del esteroide pueden ser axiales o ecuatoriales. Como con los ciclohexanos sencillos **(sección 4.7)**, por lo general la sustitución ecuatorial es más favorable que la sustitución axial por razones estéricas; por ejemplo, el grupo hidroxilo en el C3 del colesterol tiene la orientación ecuatorial más estable; sin embargo, a diferencia de lo que sucede con los ciclohexanos sencillos, los esteroides son moléculas rígidas cuya geometría previene la interconversión del anillo de ciclohexano.

Ecuatorial

Colesterol

Problema 27.8

Dibuje las siguientes moléculas en conformaciones de silla y diga si los sustituyentes en el anillo son axiales o ecuatoriales:

(a) **(b)**

Problema 27.9

El ácido litocólico es un esteroide A—B cis encontrado en la bilis humana. Dibuje el ácido litocólico mostrando conformaciones de silla como en la figura 27.11 y diga si el grupo hidroxilo en el C3 es axial o ecuatorial.

Ácido litocólico

Hormonas esteroidales

En los humanos, la mayor parte de los esteroides funcionan como **hormonas**, los mensajeros químicos secretados por las glándulas endocrinas y llevados a través del torrente sanguíneo a los tejidos objetivo. Existen dos clases principales de hormonas esteroidales: las *hormonas sexuales*, las cuales controlan la maduración, el crecimiento de tejidos y la reproducción, y las *hormonas adrenocorticales*, las cuales regulan una variedad de procesos metabólicos.

Hormonas sexuales

La testosterona y la androsterona son las dos hormonas sexuales masculinas más importantes o *andrógenos*. Los andrógenos son responsables del desarrollo de las características sexuales secundarias masculinas durante la pubertad y de promover el crecimiento de los tejidos y los músculos. Ambas se sintetizan en los testículos a partir del colesterol. La androstenodiona es otra hormona menor que ha recibido atención particular debido a su uso por atletas destacados.

CH_3 OH CH_3 H H H O

CH_3 O CH_3 H H H H HO H

CH_3 O CH_3 H H H O

Testosterona **Androsterona** **Androstenodiona**

(Andrógenos)

La estrona y el estradiol son las dos hormonas sexuales femeninas más importantes o *estrógenos*; sintetizadas en los ovarios a partir de la testosterona, las hormonas estrogénicas son responsables del desarrollo de las características sexuales secundarias femeninas y de la regulación del ciclo menstrual. Observe que ambas tienen un anillo aromático A como el del benceno. Además, otro tipo de hormona sexual llamada *progestina* es esencial para preparar el útero para la implantación del óvulo fecundado durante el embarazo. La progesterona es la progestina más importante.

CH_3 O H H H HO

CH_3 OH H H H HO

O CH_3 CH_3 H H H O

Estrona **Estradiol** **Progesterona (una progestina)**

(Estrógenos)

Hormonas adrenocorticales Los esteroides adrenocorticales son secretados por las glándulas adrenales, que son pequeños órganos localizados cerca del extremo superior de cada riñón. Existen dos tipos de esteroides adrenocorticales, llamados *mineralocorticoides* y *glucocorticoides*. Los mineralocorticoides, como la aldosterona, controlan la inflamación de los tejidos regulando el balance salino celular entre Na^+ y K^+. Los glucocorticoides, como la hidrocortisona, están implicados en la regulación del metabolismo de la glucosa y en el control de la inflamación. Los ungüentos con glucocorticoides se utilizan ampliamente para disminuir la inflamación por la exposición al zumaque venenoso o a la hiedra venenosa.

Aldosterona (un mineralocorticoide)

Hidrocortisona (un glucocorticoide)

Esteroides sintéticos Además de los varios cientos de esteroides aislados a partir de las plantas y animales, se han sintetizado millares más en los laboratorios farmacéuticos en búsqueda de nuevos fármacos. Entre los esteroides sintéticos más conocidos están los anticonceptivos orales y los agentes anabólicos. La mayor parte de las píldoras para el control natal son una mezcla de dos compuestos, un estrógeno sintético, como el etinilestradiol, y una progestina sintética, como la noretindrona. Los esteroides anabólicos, como la metandrostenolona (Dianabol), son andrógenos sintéticos que imitan los efectos de construcción de tejidos de la testosterona natural.

Etinilestradiol (un estrógeno sintético)

Noretindrona (una progestina sintética)

Metandrostenolona (Dianabol)

27.7 Biosíntesis de esteroides

Los esteroides son triterpenoides sumamente modificados que se biosintetizan en los organismos vivos a partir del difosfato de farnesilo (C_{15}). Una dimerización reductiva convierte primero el difosfato de farnesilo en el hidrocarburo acíclico escualeno (C_{30}), el cual se convierte en lanosterol **(figura 27.12)**. Ocurren rearreglos y degradaciones posteriores para producir varios esteroides. La conversión de escualeno en lanosterol está entre las más intensamente estudiadas de todas las transformaciones biosintéticas. Comenzando a partir de un polieno aquiral de cadena abierta, el proceso completo sólo requiere de dos enzimas y resulta en la formación de seis enlaces carbono-carbono, cuatro anillos y siete centros quirales.

OPP + PPO

2 Difosfatos de farnesilo

Dimerización

Escualeno

HO, H, H_3C, CH_3, H, CH_3, CH_3, CH_3, H

Esteroides

Lanosterol

Figura 27.12 Una vista general de la biosíntesis de esteroides a partir del difosfato de farnesilo.

La biosíntesis del lanosterol comienza con la conversión selectiva del escualeno en su epóxido, (3*S*)-2,3-oxidoescualeno, catalizada por la escualeno epoxidasa. El O_2 molecular provee la fuente del átomo de oxígeno del epóxido y se requiere NADPH, junto con una coenzima flavina. El mecanismo propuesto involucra la reacción de $FADH_2$ con O_2 para producir un intermediario flavin hidroperóxido (ROOH), el cual transfiere un oxígeno al escualeno en una ruta iniciada por el ataque nucleofílico del

enlace doble del escualeno en el oxígeno del hidroperóxido terminal **(figura 27.13)**. El alcohol flavin formado como subproducto pierde H_2O para dar FAD, el cual es reducido de vuelta a $FADH_2$ por el NADPH. Como se mencionó en la **sección 8.7**, tal mecanismo de epoxidación biológica es análogo al mecanismo por el cual los peroxiácidos (RCO_3H) reaccionan con alquenos para dar epóxidos en el laboratorio.

Figura 27.13 Mecanismo propuesto de la oxidación del escualeno por el flavin hidroperóxido.

La segunda parte de la biosíntesis de lanosterol es catalizada por el oxidoescualeno: lanosterol ciclasa y ocurre como se muestra en la **figura 27.14**. El escualeno es plegado por la enzima en una conformación que alinea varios enlaces dobles para que experimenten una cascada de adiciones electrofílicas intramoleculares sucesivas, seguida por una serie de migraciones de hidruro y de metilo. Excepto por la protonación/ciclación del epóxido inicial, el proceso probablemente es progresivo y parece involucrar carbocationes como intermediarios discretos que son estabilizados por interacciones electrostáticas con los aminoácidos aromáticos ricos en electrones en la enzima.

1 La protonación del oxígeno abre el anillo del epóxido y le da un carbocatión terciario en C4. La adición intramolecular electrofílica de C4 al doble enlace 5,10 produce un carbocatión terciario monocíclico en C10.

2 Al carbocatión en C10 se le adiciona el enlace doble 8,9, lo que da un carbocatión bicíclico terciario en C8.

3 La adición intramolecular posterior al carbocatión en C8 del enlace doble 13,14 ocurre con regioquímica antiMarkovnikov y da un carbocatión tricíclico *secundario* en C13.

4 La cuarta y última ciclación ocurre por la adición al catión en C13 del enlace doble 17,20, lo que da el catión protosterilo con estereoquímica 17β.

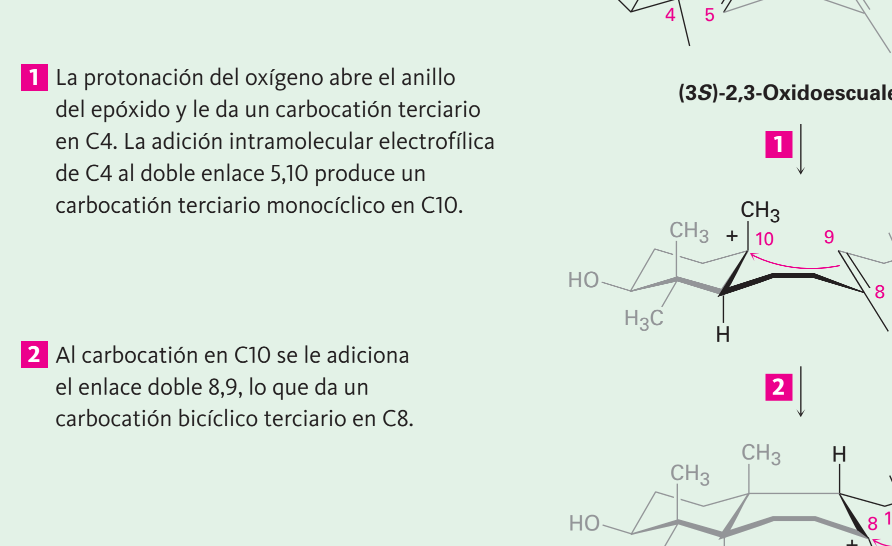
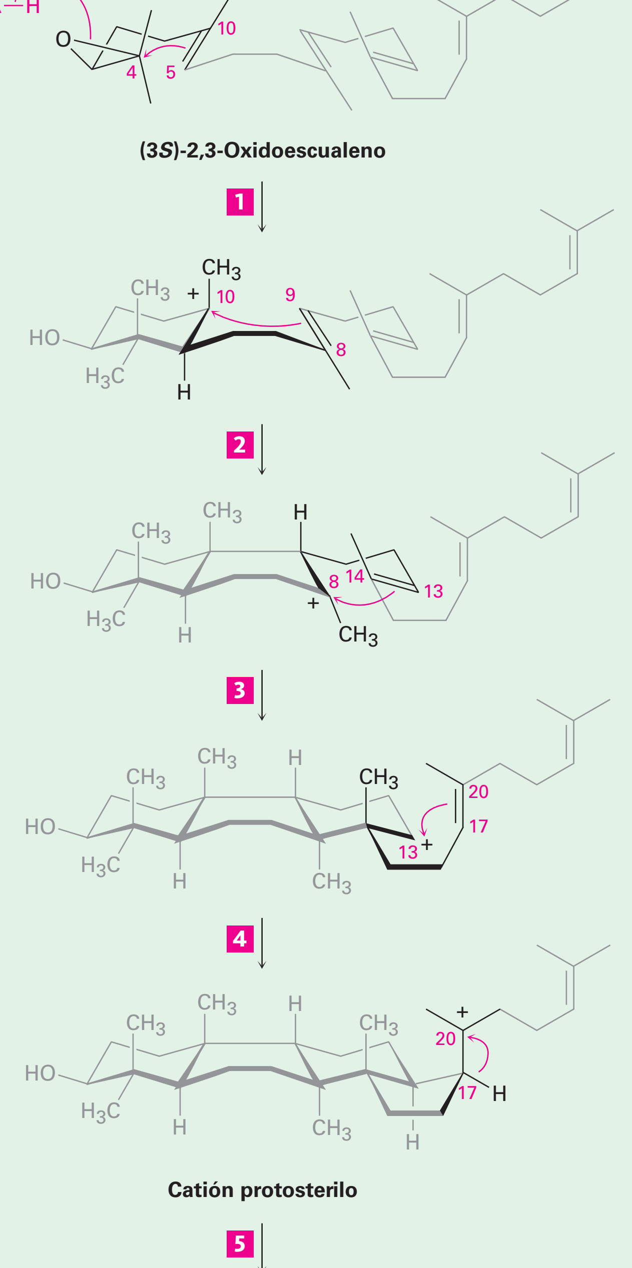



Figura 27.14 | **MECANISMO**

Mecanismo de la conversión de 2,3-oxidoescualeno en lanosterol. Cuatro ciclaciones catiónicas son seguidas por cuatro rearreglos y una pérdida final del H^+ del C9. El sistema de numeración de esteroides se utiliza para referirse a las posiciones específicas en los intermediarios (sección 27.6). Los pasos individuales se explican en el texto.

5 Ocurre la migración de hidruro de C17 a C20, lo que establece la estereoquímica *R* en C20.

6 Tiene lugar una segunda migración de hidruro, de C13 a C17, lo que establece la estereoquímica final 17β de la cadena lateral.

7 Ocurre la migración de metilo de C14 a C13.

8 Ocurre una segunda migración de metilo, de C8 a C14.

9 La pérdida de un protón de C9 forma un enlace doble 8,9 y da lanosterol.

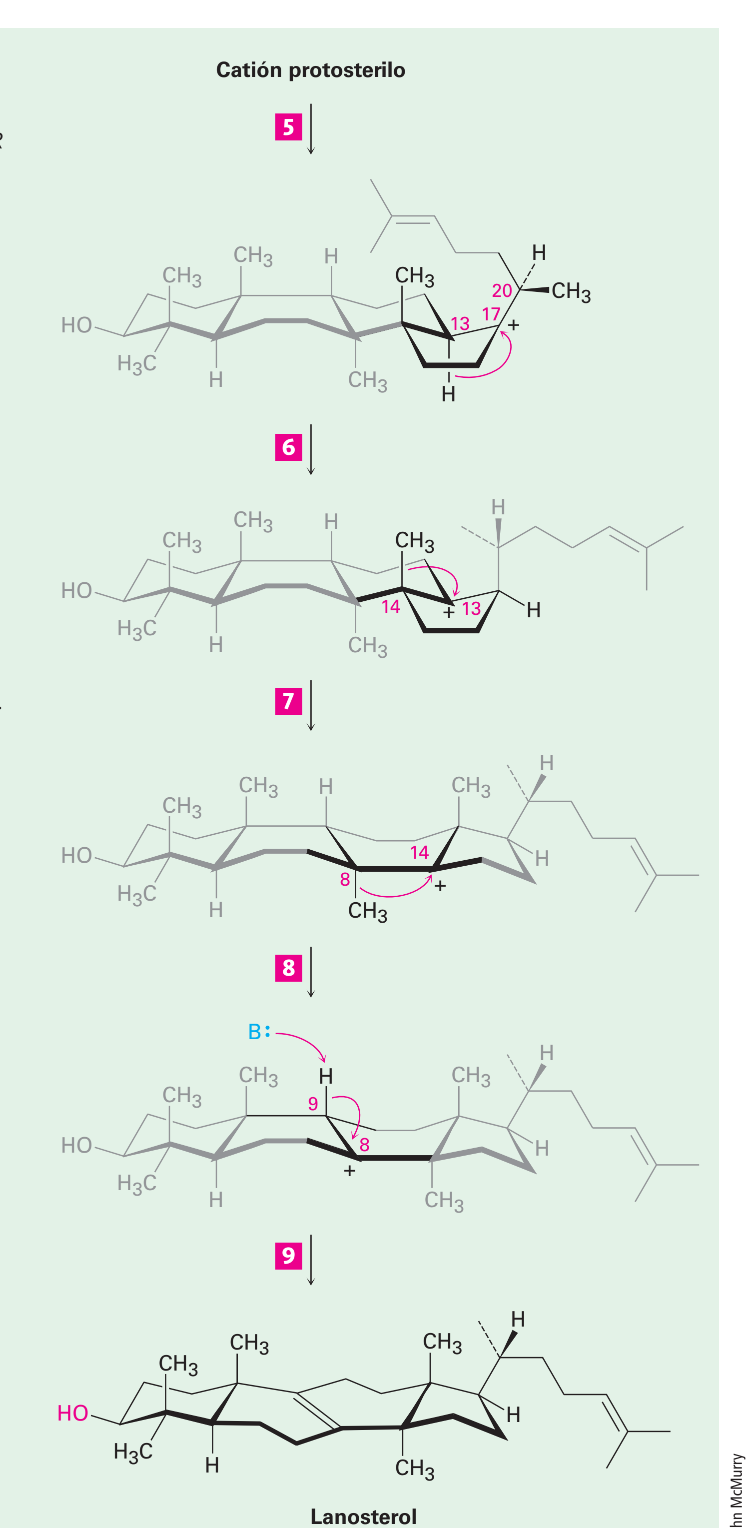


Figura 27.14 (Continuación)

Pasos 1, 2 de la figura 27.14: apertura del epóxido y ciclaciones iniciales La ciclación es iniciada en el paso 1 con la protonación del anillo del epóxido por un residuo de ácido aspártico en la enzima. La apertura nucleofílica del epóxido protonado por el enlace doble 5,10 cercano (numeración de esteroides; sección 27.6) produce un carbocatión terciario en C10. La adición posterior al C10 del enlace doble 8,9 en el paso 2 da un catión terciario bicíclico en C8.

(3*S*)-2,3-Oxidoescualeno

Paso 3 de la figura 27.4: tercera ciclación La tercera ciclación catiónica es un poco inusual debido a que ocurre con regioquímica antiMarkovnikov y da un catión secundario en C13 en lugar del catión terciario alternativo en C14; sin embargo, existe evidencia creciente de que el carbocatión terciario puede de hecho formarse inicialmente y que el catión secundario se origina por el rearreglo subsecuente. Probablemente el catión secundario es estabilizado en la cavidad de la enzima por la proximidad de un anillo aromático rico en electrones.

Carbocatión secundario

Carbocatión terciario

Paso 4 de la figura 27.14: ciclación final La cuarta y última ciclación ocurre en el paso 4 por la adición al centro catiónico en el C13 del doble enlace 17,20, dando lo que se conoce como catión *protosterilo*. El grupo alquilo de la cadena lateral en C17 tiene una estereoquímica β (superior), aunque esta estereoquímica se pierde en el paso 5 y se restablece en el paso 6.

Catión protosterilo

Pasos 5, 9 de la figura 27.14: rearreglos del carbocatión Una vez que se ha formado el esqueleto de carbonos tetracíclicos del lanosterol, ocurre una serie de rearreglos del carbocatión **(sección 7.11)**. El primer rearreglo, la migración del hidruro de C17 a C20, ocurre en el paso 5 y resulta en el establecimiento de la estereoquímica *R* en la cadena lateral en C20. Ocurre una segunda migración de hidruro de C13 a C17 en la cara α (inferior) del anillo en el paso 6 y restablece la orientación 17β de la cadena lateral. Por último, las dos migraciones del grupo metilo, la primera de C14 a C13 en la cara superior (α) y la segunda de C8 a C14 en la cara inferior (β), colocan la carga positiva en C8. Un residuo de histidina básica en la enzima elimina el protón β vecino de C9 para dar lanosterol.

Catión protosterilo

Lanosterol

A partir del lanosterol, la ruta para la biosíntesis de esteroides continúa para producir colesterol, el cual se convierte en un punto de ramificación que sirve como el precursor común a partir del cual se derivan todos los otros esteroides.

Lanosterol

Colesterol

Problema 27.10

Compare las estructuras del lanosterol y del colesterol, y catalogue los cambios necesarios para la transformación.

iStockphoto.com/Rob Friedman

Es difícil resistirse, pero una ingestión elevada de grasas animales saturadas no ayuda en mucho a mantener un nivel bajo de colesterol.

UNA MIRADA MÁS PROFUNDA

Grasas saturadas, colesterol y enfermedades cardiacas

Es demasiado lo que hemos escuchado acerca de la relación entre grasas saturadas, colesterol y enfermedades cardiacas.

¿Cuáles son los hechos? Está bien establecido que una dieta rica en grasas animales saturadas conduce con frecuencia a un incremento del colesterol en el suero de la sangre, particularmente en la gente sedentaria y con sobrepeso. Por el contrario, una dieta baja en grasas saturadas y alta en grasas poliinsaturadas conduce a un nivel menor de colesterol en el suero. Los estudios han mostrado que un nivel de colesterol en el suero mayor a 240 mg/dL (el valor deseado es $<$ 200 mg/dL) está correlacionado con un aumento en la incidencia de enfermedades en las arterias coronarias, en las que los depósitos de colesterol acumulados en sus paredes internas bloquean el flujo sanguíneo a los músculos cardiacos.

Una mejor indicación del riesgo de una persona hacia las enfermedades cardiacas proviene de la medición de los niveles de lipoproteínas en la sangre. Las *lipoproteínas* son moléculas complejas que contienen tanto partes de lípidos como de proteínas que transportan los lípidos a través del cuerpo. Como se muestra en la tabla 27.3, pueden dividirse en tres tipos de acuerdo con su densidad. Las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) actúan principalmente como transportadoras de los triglicéridos de los intestinos a los tejidos periféricos, mientras que las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y las lipoproteínas de alta densidad (HDL) actúan como transportadoras del colesterol hacia y desde el hígado.

La evidencia sugiere que las LDL transportan al colesterol como su éster de ácido graso a los tejidos periféricos, mientras que las HDL eliminan al colesterol como su éster de estearato desde las células muertas. Si las LDL envían más colesterol de lo necesario y no están presentes las suficientes HDL para eliminarlo, el exceso se deposita en las arterias. Por lo tanto, un nivel *bajo* de lipoproteínas de *baja* densidad es bueno debido a que significa que se está transportando menos colesterol y un nivel *alto* de lipoproteínas de *alta* densidad es bueno porque significa que se está eliminando más colesterol. Además, las HDL contienen una enzima que tiene propiedades antioxidantes, lo que ofrece protección adicional contra las enfermedades cardiacas.

Como una regla empírica, el riesgo de una persona baja alrededor de un 25% por cada aumento de 5 mg/dL en la concentración de las HDL. Los valores normales son de alrededor de 45 mg/dL para los hombres y de 55 mg/dL para las mujeres, lo que quizás explica por qué parece que las mujeres premenopáusicas son un poco menos susceptibles a las enfermedades cardiacas que los hombres.

Tabla 27.3 Lipoproteínas en el suero

Nombre	Densidad (g/mL)	Porcentaje de lípidos	Porcentaje de proteínas	Óptimo (mg/dL)	Pobre (mg/dl
VLDL	0.940–1.006	90	10	—	—
LDL	1.006–1.063	75	25	$<$100	$>$130
HDL	1.063–1.210	60	40	$>$60	$<$40

No es de sorprender que por lo general el factor más importante para obtener niveles altos de HDL es un estilo de vida saludable. La obesidad, el fumar y la falta de ejercicio conducen a niveles bajos de HDL, mientras que el ejercicio regular y una dieta variada conducen a niveles altos de HDL. Los corredores de fondo y otros atletas de resistencia tienen niveles de HDL casi 50% más altos que la población en general. Si eso no es posible, no todos quieren correr 48 kilómetros o pedalear en bicicleta 160 kilómetros por semana, la dieta también es importante. Las dietas altas en pescado de agua fría como el salmón y el esturión blanco aumentan las HDL y disminuyen el colesterol en la sangre debido a que el pescado contiene casi por completo grasa poliinsaturada, incluyendo un gran porcentaje de ácidos grasos omega-3. La grasa animal de la carne roja y del aceite de cocina deben minimizarse debido a que las grasas saturadas y las grasas monosaturadas trans aumentan el colesterol en la sangre.

Resumen

Los **lípidos** son materiales de origen natural aislados de plantas y animales por extracción con disolventes orgánicos no polares. Las grasas animales y los aceites vegetales son los lípidos más ampliamente distribuidos. Ambos son **triacilgliceroles** —triésteres de glicerol con **ácidos grasos** de cadena larga—. Por lo general las grasas animales son saturadas, mientras que los aceites vegetales tienen residuos de ácidos grasos insaturados.

Los **fosfolípidos** son constituyentes importantes de las membranas celulares y son de dos tipos. Los *glicerofosfolípidos*, como la fosfatidilcolina y la fosfatidiletanolamina, están estrechamente relacionados con las grasas en que tienen un esqueleto de glicerol esterificado a dos ácidos grasos (uno saturado y uno insaturado) y a un éster de fosfato. Las *esfingomielinas* tienen por esqueleto el alcohol amino esfingosina.

Los **eicosanoides** y los **terpenoides** son otras clases de lípidos. Los eicosanoides, de los cuales las prostaglandinas son el tipo más abundante, se derivan biosintéticamente del ácido araquidónico, se encuentran en todos los tejidos del cuerpo y tienen un amplio intervalo de actividad fisiológica. Con frecuencia los terpenoides se aíslan de aceites esenciales de plantas, tienen una diversidad inmensa de estructuras y se producen biosintéticamente a partir del precursor de cinco carbonos difosfato de isopentilo (IPP). El difosfato de isopentilo se biosintetiza a partir de 3 equivalentes de acetato en la ruta del mevalonato.

Los **esteroides** son lípidos de plantas y animales con un esqueleto de carbono tetracíclico característico. Al igual que los eicosanoides, los esteroides se encuentran ampliamente en los tejidos del cuerpo y tienen una amplia variedad de actividades fisiológicas. Los esteroides están estrechamente relacionados con los terpenoides y se forman biosintéticamente a partir del triterpenoide lanosterol. A su vez, el lanosterol se forma de la ciclación del hidrocarburo acíclico escualeno.

Términos clave

| Ejercicios

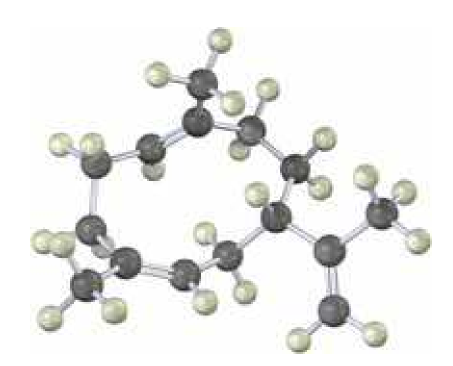
Visualización de la química

OWL Versiones interactivas de estos problemas están disponibles en OWL para Química orgánica.

(Los problemas 27.1 a 27.10 aparecen dentro del capítulo.)

27.11 El siguiente modelo es el del ácido cólico, un constituyente de la bilis humana. Localice los tres grupos hidroxilo e identifique cada uno como axial o ecuatorial. ¿El ácido cólico es un esteroide A—B trans o un esteroide A—B cis?

27.12 Proponga una ruta biosintética para el sesquiterpeno helmintogermacreno a partir del difosfato de farnesilo.



27.13 Identifique el siguiente ácido graso y diga si es más probable que se encuentre en el aceite de cacahuate o en la carne roja:

Problemas adicionales

Grasas, aceites y lípidos relacionados

27.14 Los peces de agua fría como el salmón son ricos en ácidos grasos *omega 3*, los cuales tienen un enlace doble a tres carbonos del extremo no carboxílico de la cadena y han demostrado disminuir los niveles de colesterol en la sangre. Dibuje la estructura del ácido 5,8,11,14,17-eicosapentaenoico, un ejemplo común (eicosano = $C_{20}H_{42}$).

27.15 Las grasas pueden ser ópticamente activas o inactivas, dependiendo de su estructura. Dibuje la estructura de una grasa ópticamente activa que produzca 2 equivalentes de ácido esteárico y 1 equivalente de ácido oleico en la hidrólisis. Dibuje la estructura de una grasa ópticamente inactiva que produzca los mismos productos.

27.16 El espermaceti, una fragancia del esperma de las ballenas, era muy usado en los cosméticos hasta que fue prohibido en 1976 para proteger a las ballenas de la extinción. Químicamente, el espermaceti es palmitato de cetilo, el éster del alcohol cetílico (n-$C_{16}H_{33}OH$) con ácido palmítico. Dibuje su estructura.

27.17 Muestre los productos que esperaría obtener de la reacción de trioleato de glicerol con los siguientes reactivos:

(a) Br_2 en exceso en CH_2Cl_2
(b) H_2/Pd
(c) $NaOH/H_2O$
(d) O_3, después Zn/CH_3CO_2H
(e) $LiAlH_4$, después H_3O^+
(f) CH_3MgBr, después H_3O^+

27.18 ¿Cómo convertiría el ácido oleico en las siguientes sustancias?

(a) Oleato de metilo
(b) Estearato de metilo
(c) Nonanal
(d) Ácido nonanodioco
(e) Ácido 9-octadecinoico (ácido estearólico)
(f) Ácido 2-bromoesteárico
(g) 18-pentatriacontanona, $CH_3(CH_2)_{16}CO(CH_2)_{16}CH_3$

27.19 Los *plasmalógenos* son un grupo de lípidos que se encuentran en las células nerviosas y musculares. ¿Cómo difieren los plasmalógenos de las grasas?

```
CH2OCH=CHR
|
|      O
|      ||
CHOCR′
|
|       O
|       ||
CH2OCR″
```

Un plasmalógeno

27.20 ¿Qué productos obtendría de la hidrólisis de un plasmalógeno (problema 27.19) con NaOH acuoso? ¿Y con H_3O^+?

27.21 Las *cardiolipinas* son un grupo de lípidos que se encuentran en los músculos cardiacos. ¿Qué productos se formarían si todos los enlaces éster, incluyendo los fosfatos, fueran saponificados por un tratamiento con NaOH acuoso?

```
   O                                     O
   ||                                    ||
  RCOCH2                         CH2OCOR″
   O  |                           |     O
   || |                           |     ||
 R′COCH    O                  O  CHOCR‴
      |    ||                 ||  |
     CH2OPOCH2CHCH2OPOCH2
           |       |        |
           O−      OH       O−
```

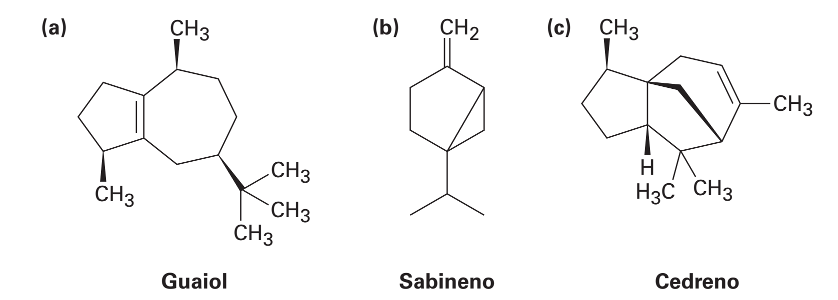
Una cardiolipina

27.22 El ácido estearólico, $C_{18}H_{32}O_2$, produce ácido esteárico en la hidrogenación catalítica y experimenta una ruptura oxidativa con ozono para producir ácido nonanoico y ácido nonanodioico. ¿Cuál es la estructura del ácido estearólico?

27.23 ¿Cómo sintetizaría el ácido estearólico (problema 27.22) a partir de 1-decino y 1-cloro-7-yodoheptano?

Terpenoides y esteroides

27.24 Sin proponer una ruta biosintética completa, dibuje el precursor apropiado, difosfato de geranilo o difosfato de farnesilo, en una conformación que muestre una similitud con cada uno de los siguientes terpenoides:



27.25 Indique con asteriscos los centros quirales presentes en cada uno de los terpenoides mostrados en el problema 27.24. ¿Cuál es el número máximo posible de estereoisómeros de cada uno?

27.26 Suponga que los tres terpenoides en el problema 27.24 se derivan biosintéticamente del difosfato de isopentenilo y del difosfato de dimetilalilo, cada uno de los cuales fue marcado isotópicamente en el átomo de carbono (C1) unido al difosfato. ¿En qué posiciones serían marcados isotópicamente los terpenoides?

27.27 Suponga que la acetil CoA que contiene una marca isotópica de ^{14}C en el átomo de carbono carboxílico se utiliza como materia prima para la biosíntesis del mevalonato, como se muestra en la figura 27.7. ¿En qué posiciones en el mevalonato aparecería la marca isotópica?

27.28 Suponga que la acetil CoA que contiene una marca isotópica de ^{14}C en el átomo de carbono carboxílico se utiliza como materia prima y que se sigue la ruta del mevalonato. Identifique las posiciones donde aparecería la marca en el α-cadinol.

HO CH_3 H H_3C H H CH_3 H_3C

α-Cadinol

27.29 Suponga que la acetil CoA que contiene una marca isotópica de ^{14}C en el átomo de carbono carboxílico se utiliza como materia prima y que se sigue la ruta del mevalonato. Identifique las posiciones donde aparecería la marca en el escualeno.

Escualeno

27.30 Suponga que la acetil CoA que contiene una marca isotópica de ^{14}C en el átomo de carbono carboxílico se utiliza como materia prima y que se sigue la ruta del mevalonato. Identifique las posiciones donde aparecería la marca en el lanosterol.

CH_3 H CH_3 CH_3 HO H H H_3C CH_3

Lanosterol

27.31 Proponga una ruta mecanística para la biosíntesis del cariofileno, una sustancia encontrada en el aceite de clavo.

H_3C H_3C H_3C H_2C **Cariofileno**

Problemas generales

27.32 El flexibileno, un compuesto aislado del coral marino, es el único terpenoide que contiene un anillo de 15 miembros. ¿Cuál es la estructura del precursor biosintético acíclico del flexibileno? Muestre la ruta mecanística para la biosíntesis.

Flexibileno

27.33 Sugiera un mecanismo por el cual la *ψ*-ionona se transforma en *β*-ionona en el tratamiento con ácido.

O $\xrightarrow{H_3O^+}$ O

***ψ*-Ionona** ***β*-Ionona**

27.34 Dibuje la conformación de silla más estable de la dihidrocarvona.

O CH_3 H H **Dihidrocarvona**

27.35 Dibuje la conformación de silla más estable del mentol, e identifique como axial o ecuatorial cada sustituyente.

Mentol (del aceite de hierbabuena)

27.36 Como regla general, los alcoholes ecuatoriales se esterifican más fácilmente que los alcoholes axiales. ¿Qué productos esperaría obtener de la reacción de los siguientes compuestos con 1 equivalente de anhídrido acético?

(a) **(b)**

27.37 Proponga una ruta mecanística para la biosíntesis del isoborneol. En un punto en el esquema se necesita un rearreglo de carbocatión.

Isoborneol

27.38 El isoborneol (problema 27.37) se convierte en canfeno en el tratamiento con ácido sulfúrico diluido. Proponga un mecanismo para la reacción, la cual involucra un rearreglo de carbocatión.

$\xrightarrow{H_2SO_4}$

Isoborneol **Canfeno**

27.39 La digitoxigenina es un estimulante cardiaco obtenido de la dedalera púrpura *Digitalis purpurea* y utilizada en el tratamiento de enfermedades cardiacas. Dibuje la conformación tridimensional de la digitoxigenina e identifique como axiales o ecuatoriales los dos grupos −OH.

Digitoxigenina

27.40 ¿Qué producto obtendría por la reducción de la digitoxigenina (problema 27.39) con $LiAlH_4$? ¿Y por la oxidación con periodinano de Dess-Martin?

27.41 El ácido vaccénico, $C_{18}H_{34}O_2$, es un ácido graso poco común que da heptanal y ácido 11-oxoundecanoico [$OHC(CH_2)_9CO_2H$] en la ozonólisis seguida por tratamiento con zinc. Cuando se permite que reaccione con $H_2I_2Zn(Cu)$, el ácido vaccénico se convierte en ácido lactobacílico. ¿Cuáles son las estructuras de los ácidos vaccénico y lactobacílico?

27.42 El ácido eleosteárico, $C_{18}H_{30}O_2$, es un ácido graso poco común que se encuentra en el bálsamo de copaiba utilizado para el acabado de muebles. En la ozonólisis seguida por tratamiento con zinc, el ácido eleosteárico provee una parte de pentanal, dos partes de glioxal (OHC−CHO) y una parte de ácido 9-oxononanoico [$OHC(CH_2)_7CO_2H$]. ¿Cuál es la estructura del ácido eleosteárico?

27.43 Los diterpenoides se derivan biosintéticamente del difosfato de geranilgeranilo (GGPP), el cual se biosintetiza por la reacción del difosfato de farnesilo con difosfato de isopentenilo. Muestre la estructura del GGPP y proponga un mecanismo para su biosíntesis a partir de FPP e IPP.

27.44 El dietilestilbestrol (DES) tiene una actividad estrogénica aun cuando no está relacionado estructuralmente con los esteroides. Alguna vez utilizado como un aditivo en alimento para animales, el DES ha estado implicado como un agente causante de varios tipos de cánceres. Muestre cómo puede dibujarse el DES de tal manera que sea similar estéricamente al estradiol.

Dietilestilbestrol

Estradiol

27.45 Proponga una síntesis del dietilestilbestrol (problema 27.44) a partir del fenol y cualquier otro compuesto orgánico que se requiera.

27.46 ¿Qué productos esperaría de la reacción del estradiol (problema 27.44) con los siguientes reactivos?

(a) NaH, después CH_3I **(b)** CH_3COCl, piridina
(c) Br_2, $FeBr_3$ **(d)** Periodinano de Dess-Martin

27.47 El cembreno, $C_{20}H_{32}$, es un hidrocarburo diterpenoide aislado de la resina de pino. El cembreno tiene una absorción UV en 245 nm, pero el dihidrocembreno ($C_{20}H_{34}$), el producto de la hidrogenación con 1 equivalente de H_2, no tiene absorción UV. En la hidrogenación exhaustiva, reaccionan 4 equivalentes de H_2 y se produce octahidrocembreno, $C_{20}H_{40}$. En la ozonólisis del cembreno, seguida por el tratamiento del ozónido con zinc, se obtienen cuatro productos que contienen grupos carbonilo:

$$CH_3C(=O)CH_2CH_2C(=O)H \;+\; CH_3C(=O)CHO \;+\; HC(=O)CH_2C(=O)H \;+\; CH_3C(=O)CH_2CH_2CH(CHO)CH(CH_3)CH_3$$

Proponga una estructura para el cembreno que sea consistente con su formación a partir del difosfato de geranilgeranilo.

27.48 La α-fenchona es un terpenoide de aroma agradable aislado del aceite de lavanda. Proponga una ruta para la formación de la α-fenchona a partir del difosfato de geranilo. Se requiere un rearreglo de carbocatión.

α-Fenchona

27.49 Los ácidos grasos se sintetizan por una ruta multipasos que inicia con acetato. El primer paso es una reacción entre el acetilo unido a la proteína y las unidades de malonilo para dar una unidad de 3-cetobutirilo unido a la proteína. Muestre el mecanismo y diga qué tipo de reacción está ocurriendo.

Malonilo-proteína + **Acetilo-proteína** ⟶ [intermediario] ⟶ **3-Cetobutirilo-proteína** + CO_2

27.50 Proponga un mecanismo para la biosíntesis del sesquiterpeno tricodieno a partir del difosfato de farnesilo. El proceso involucra una ciclación para dar un carbocatión secundario como intermediario, seguida por varios rearreglos de carbocatión.

Difosfato de farnesilo (FPP) ⟹ [intermediario] ⟹ **Tricodieno**

28

Si estos perros golden retriever parecen similares, es porque son idénticos, todos clonados de células somáticas de un mismo donante. © Chung Sung-Jun/Getty Images

Biomoléculas: ácidos nucleicos

Los ácidos nucleicos, **ácido desoxirribonucleico (ADN)** y **ácido ribonucleico (ARN)**, son los mensajeros químicos de la información genética de las células. En el ADN de las células está codificada la información que determina la naturaleza de la célula, controla el crecimiento y la división celular, y dirige la biosíntesis de las enzimas y de otras proteínas requeridas para las funciones celulares.

Además de los ácidos nucleicos, los derivados de ácidos nucleicos como el ATP están involucrados como agentes de fosforilación en muchas rutas bioquímicas y varias coenzimas importantes, incluyendo la NAD^+, la FAD y la coenzima A, tienen componentes de ácidos nucleicos. Ver la tabla 26.3 en las páginas 1072 y 1073 para las estructuras.

¿Por qué este capítulo? Los ácidos nucleicos son la última de las cuatro clases principales de biomoléculas que consideraremos. Se ha escrito y hablado tanto acerca del ADN en los medios, que es probable que ya conozca las bases de la replicación y la transcripción del ADN. Por tanto, veremos brevemente los fundamentos y nos enfocaremos con más atención en los detalles químicos de la secuenciación, la síntesis y el metabolismo del ADN. Este campo avanza rápidamente y hay mucho con lo que usted no está familiarizado.

28.1 Nucleótidos y ácidos nucleicos

Al igual que las proteínas son biopolímeros conformados de aminoácidos, los ácidos nucleicos son biopolímeros conformados de **nucleótidos** unidos entre sí formando una cadena larga. Cada nucleótido está compuesto de un **nucleósido** unido a un grupo fosfato y cada nucleósido está compuesto de un azúcar aldopentosa unida a través de

OWL Ingrese a OWL para Química orgánica en **www.cengage.com/owl** para ver tutoriales y simulaciones, desarrollar habilidades para resolver problemas y una completa asignación de tareas en línea por parte de su profesor.

su carbono anomérico al átomo de nitrógeno de una base heterocíclica de purina o de pirimidina.

ADN
H_2O Nucleasa
Base
O^- $O{=}POCH_2$ O^- N O
OH OH (o H)
Nucleótidos
H_2O P_i Nucleotidasa
Base
$HOCH_2$ O N
OH OH (o H)
Nucleósidos
P_i Nucleosidasa
Base N–H
+
$HOCH_2$ O OPO_3^{2-}
OH OH (o H)

El componente azúcar en el ARN es la ribosa y el azúcar en el ADN es la 2′-desoxirribosa. (En la nomenclatura y numeración de nucleótidos, los números con un superíndice prima se refieren a posiciones en el azúcar y números sin superíndice prima se refieren a posiciones en la base heterocíclica. Por tanto, el prefijo 2′-*desoxi* indica que falta el oxígeno de la posición C2′ de la ribosa.) El ADN contiene cuatro bases amino distintas, dos purinas sustituidas (adenina y guanina) y dos pirimidinas sustituidas (citosina y timina). La adenina, la guanina y la citosina también se encuentran en el ARN, pero en el ARN se reemplaza la timina por una base pirimidina más estrechamente relacionada llamada uracilo.

Ribosa · **2-Desoxirribosa** · **Purina** · **Pirimidina**

Adenina (A) ADN, ARN · **Guanina (G)** ADN, ARN · **Citosina (C)** ADN, ARN · **Timina (T)** ADN · **Uracilo (U)** ARN

En la **figura 28.1** se muestran las estructuras de los cuatro desoxirribonucleótidos y de los cuatro ribonucleótidos. Aunque son químicamente similares, el ADN y el ARN difieren de manera notable en su tamaño. Las moléculas de ADN son enormes, contienen hasta 245 millones de nucleótidos y tienen pesos moleculares de hasta 75 mil

millones. Por el contrario, las moléculas de ARN son mucho más pequeñas, pues sólo contienen 21 nucleótidos y tienen masas moleculares tan bajas como 7000.

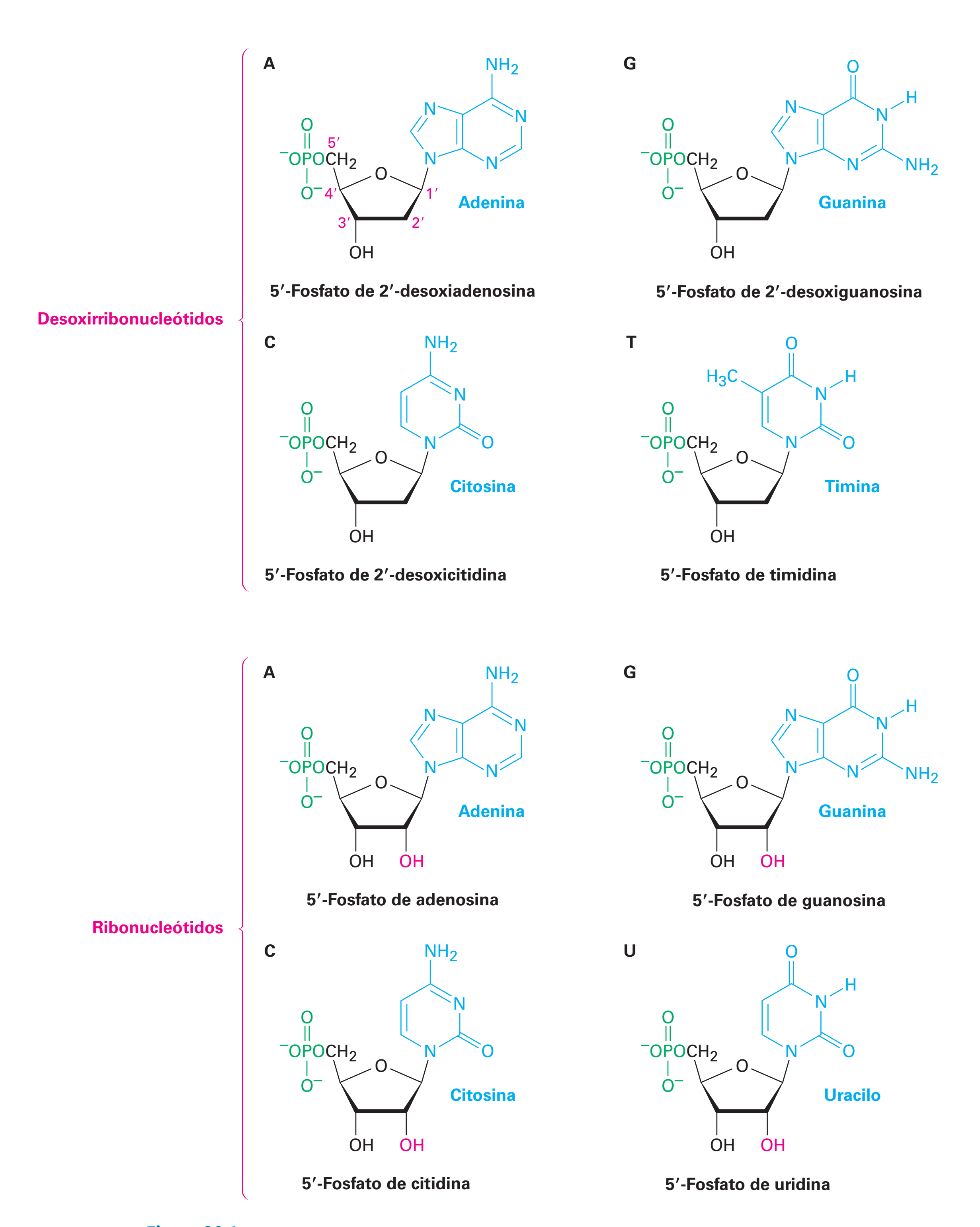
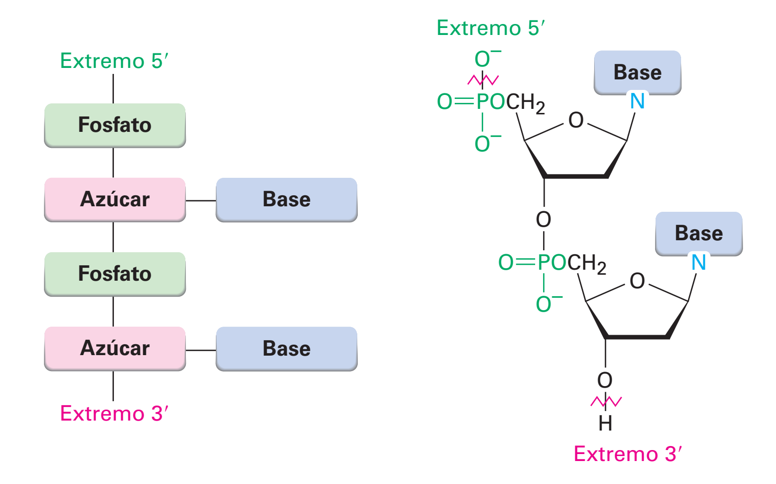


Figura 28.1 Estructuras de los cuatro desoxirribonucleótidos y de los cuatro ribonucleótidos.

Los nucleótidos están unidos entre sí en el ADN y en el ARN por enlaces *fosfodiéster* [RO-(PO_2-)-OR′] entre el fosfato, el grupo 5′-hidroxilo en el nucleósido y el grupo

3′-hidroxilo en otro nucleósido. Un extremo del polímero de ácido nucleico tiene un hidroxilo libre en C3′ (el **extremo 3′**) y el otro extremo tiene un fosfato en C5′ (el **extremo 5′**). La secuencia de nucleótidos en una cadena se describe comenzando en el extremo 5′ e identificando las bases en orden de aparición, utilizando las abreviaturas G, C, A, T (o U para el ARN). Por lo tanto, una secuencia de ADN típica podría escribirse como TAGGCT.



Problema 28.1
Dibuje la estructura completa del dinucleótido AG del ADN.

Problema 28.2
Dibuje la estructura completa del dinucleótido UA del ARN.

28.2 Apareamiento de bases en el ADN: el modelo de Watson-Crick

Las muestras de ADN aisladas de tejidos diferentes de la misma especie tienen las mismas proporciones de bases heterocíclicas, pero con frecuencia las muestras de especies diferentes tienen proporciones de bases bastante distintas; por ejemplo, el ADN humano contiene casi 30% de adenina y de timina y casi 20% de guanina y de citosina. Sin embargo, la bacteria *Clostridium perfringens* contiene casi 37% de adenina y de timina y sólo 13% de guanina y de citosina. Nótese que en ambos ejemplos, las bases ocurren en pares. La adenina y la timina están presentes en cantidades iguales, como lo están la citosina y la guanina. ¿Por qué?

En 1953, James Watson y Francis Crick elaboraron su propuesta clásica para la estructura secundaria del ADN. De acuerdo con el modelo de Watson-Crick, el ADN en condiciones fisiológicas consiste en dos cadenas de polinucleótidos, que van en direcciones opuestas y que se enrollan entre sí en una **doble hélice** parecida a los pasamanos de una escalera de caracol. Las dos cadenas son complementarias en lugar de idénticas y se mantienen unidas por puentes de hidrógeno entre pares específicos de bases, A con T y C con G. Esto es, siempre que se encuentra una base A en una cadena, se encuentra una base opuesta T en la otra cadena; cuando se encuentra una base C en

una, se encuentra una G en la otra **(figura 28.2)**. Por lo tanto, este apareamiento de bases complementario explica por qué siempre se encuentran en cantidades iguales A y T, al igual que G y C.

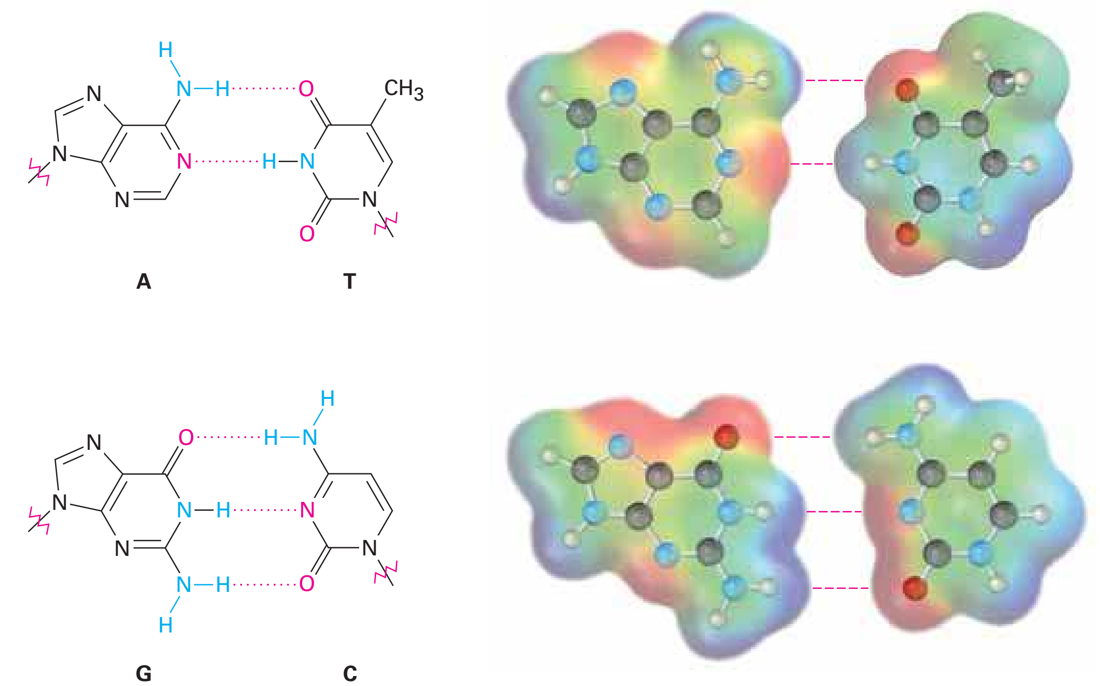


Figura 28.2 Puentes de hidrógeno entre los pares de bases en la doble hélice del ADN. Los mapas de potencial electrostático muestran que las caras de las bases son relativamente neutras (**verdes**), mientras que los bordes tienen regiones **positivas** y **negativas**. El apareamiento de G con C y de A con T trae consigo regiones opuestamente cargadas.

En la **figura 28.3** se muestra una vuelta completa de la doble hélice del ADN. La hélice mide 20 Å de ancho, hay 10 pares de bases por vuelta y cada vuelta es de 34 Å de longitud. En la figura 28.3 se puede ver que las dos cadenas de la doble hélice se enrollan de tal manera que resultan dos tipos de "cavidades", una *cavidad mayor* de 12 Å de ancho y una *cavidad menor* de 6 Å de ancho. La cavidad mayor es ligeramente más profunda que la cavidad menor y ambas son alineadas por bases heterocíclicas planas de puente de hidrógeno. Como resultado, una variedad de otras moléculas aromáticas policíclicas planas son capaces de deslizarse lateralmente, o *intercalarse*, entre las bases apiladas. Varios agentes cancerígenos y preventivos del cáncer funcionan interactuando con el ADN de esta manera.

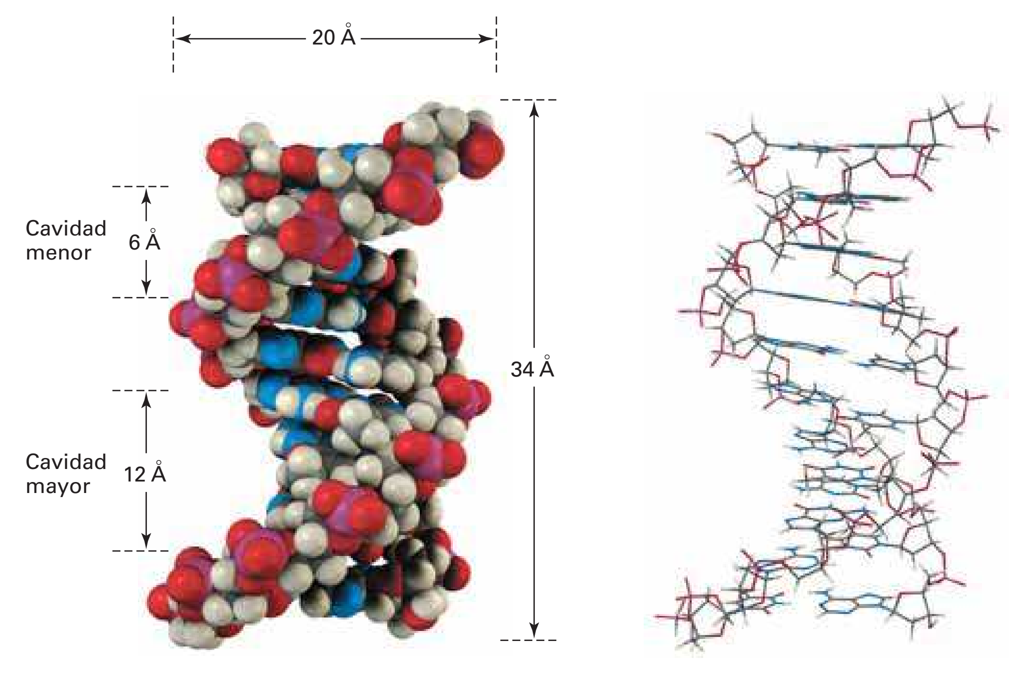


Figura 28.3 Una vuelta de la doble hélice en el ADN en modelos compactos y de marco de alambre. El esqueleto fosfato-azúcar va a lo largo del exterior de la hélice y el puente de hidrógeno de las bases amino va de una a otra en el interior. Son visibles las cavidades mayor y menor.

La información genética de un organismo se almacena como una secuencia de desoxirribonucleótidos concatenados entre sí en la cadena de ADN. Para conservar esta información y pasarla a las generaciones futuras, debe existir un mecanismo de copia del ADN. Para usar la información, debe existir un mecanismo que decodifique el mensaje del ADN e implemente las instrucciones que contiene.

Lo que Crick llamó el "dogma central de la genética molecular" dice que la función del ADN es almacenar información y pasarla al ARN. A su vez, la función del ARN es leer, descodificar y utilizar la información recibida del ADN para preparar proteínas. Esta visión es muy simple, sin embargo, es un buen punto de partida. Tienen lugar tres procesos fundamentales.

- **Replicación.** Proceso en el que se hacen copias idénticas del ADN de tal manera que la información puede conservarse y pasarse a la progenie
- **Transcripción.** Proceso por el que se leen y transportan los mensajes genéticos de los núcleos celulares a los ribosomas, donde ocurre la síntesis de proteínas
- **Traducción.** Proceso por el que se descodifican y utilizan los mensajes genéticos para sintetizar proteínas

Predicción de la secuencia de bases complementarias en el ADN de doble cadena

Ejemplo resuelto 28.1

¿Qué secuencia de bases en una cadena de ADN es complementaria a la secuencia TATGCAT en la otra cadena?

Estrategia

Recuerde que A y G forman pares complementarios con T y C, respectivamente, y que van a través de la secuencia reemplazando A por T, G por C, T por A y C por G. También recuerde que el extremo 5′ está a la izquierda de la cadena original y que el extremo 3′ está a la derecha.

Solución

Original:	(5′) TATGCAT (3′)
Complemento:	(3′) ATACGTA (5′) o (5′) ATGCATA (3′)

Problema 28.3

¿Qué secuencia de bases en una cadena de ADN es complementaria a la secuencia siguiente en la otra cadena?

(5′) GGCTAATCCGT (3′)

28.3 Replicación de ADN

La **replicación** del ADN es un proceso catalizado por enzimas que inicia con un desenrollamiento parcial de la doble hélice en varios puntos a lo largo de la cadena, causado por las enzimas llamadas *helicasas*. Los puentes de hidrógeno se rompen, las dos hebras se separan para formar una "burbuja" y las bases son expuestas. Se alinean

nuevos nucleótidos en cada cadena de una manera complementaria, A a T y G a C, y empiezan a crecer dos cadenas nuevas a partir de los extremos de la burbuja, llamadas horquillas de replicación. Cada cadena nueva es complementaria de su cadena plantilla antigua y se producen dos hélices de ADN idénticas **(figura 28.4)**. Debido a que cada una de las moléculas de ADN nuevas contiene una cadena vieja y una cadena nueva, el proceso se describe como *replicación semiconservativa*.

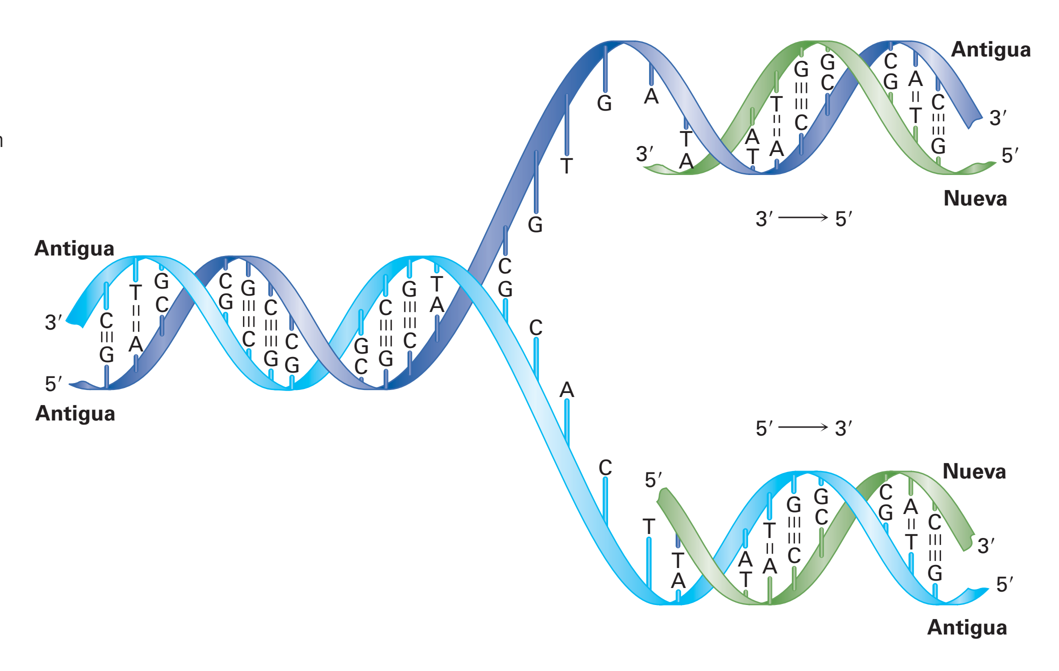


Figura 28.4 Representación de la replicación semiconservativa de ADN. El ADN de la cadena doble original se desenrolla parcialmente, las bases quedan expuestas, los nucleótidos se alinean en cada cadena de una manera complementaria y empiezan a crecer dos cadenas nuevas. Ambas cadenas se sintetizan en la misma dirección 5′ ⟶ 3′, una de manera continua y una en fragmentos.

La adición de nucleótidos a la cadena en crecimiento sucede en la dirección 5′ ⟶ 3′ y es catalizada por la ADN polimerasa. El paso clave es la adición de un nucleósido 5′-trifosfato al grupo 3′-hidroxilo libre de la cadena en crecimiento con la pérdida de un grupo saliente difosfato.

Extremo 5′ — Cadena plantilla — Extremo 3′ — Cadena nueva — Extremo 5′ ⟶ Extremo 5′ — Extremo 3′ — Extremo 5′

Debido a que las cadenas de ADN nuevas se sintetizan en la dirección 5′ ⟶ 3′, no pueden construirse exactamente de la misma manera. Una cadena nueva debe tener su extremo 3′ cercano a la horquilla de replicación, mientras que la otra cadena nueva

tiene su extremo 5′ cercano a la horquilla de replicación. Lo que sucede es que el complemento de la cadena original 5′ → 3′ se sintetiza de manera continua en una sola pieza para dar una copia recién sintetizada llamada *cadena conductora*, mientras que el complemento de la cadena original 3′ → 5′ se sintetiza de manera discontinua en piezas pequeñas llamadas *fragmentos de Okazaki* que se unen subsecuentemente a las ligasas del ADN para formar la *cadena retardada*.

La magnitud del proceso de replicación es asombrosa. El núcleo de todas las células humanas contiene 2 copias de 22 cromosomas más 2 cromosomas sexuales adicionales, para un total de 46. Cada cromosoma consiste en una molécula de ADN muy grande y la suma de los dos conjuntos de cromosomas se calcula en 3 mil millones de pares base o 6 mil millones de nucleótidos. A pesar del tamaño de estas moléculas enormes, su secuencia de bases se copia fielmente durante la replicación. El proceso de copiado sólo toma minutos y ocurre un error casi en una de cada 10 a 100 mil millones de bases. De hecho, aproximadamente sólo 60 de estas mutaciones aleatorias son transmitidas de padres a hijos por generación.

28.4 Transcripción del ADN

Como notó antes, el ARN es similar estructuralmente al ADN pero contiene ribosa en lugar de desoxirribosa y uracilo en lugar de timina. Existen tres tipos principales de ARN, cada uno de los cuales desempeña una función específica. Los tres son moléculas mucho más pequeñas que el ADN, y todas conservan una sola cadena en lugar de cadenas dobles.

- **ARN mensajero (ARNm)** transporta los mensajes genéticos del ADN a los ribosomas, pequeñas partículas granulares en el citoplasma de una célula donde tiene lugar la síntesis de proteínas.
- **ARN ribosómico (ARNr)** es un complejo con proteínas que provee la estructura física de los ribosomas.
- **ARN de transferencia (ARNt)** transporta los aminoácidos a los ribosomas, donde se unen para preparar proteínas.
- **ARN pequeños**, también llamados ARN funcionales, tienen una variedad de funciones dentro de la célula incluyendo el silenciador de transcripción y modificaciones en la catalización química de otras moléculas de ARN.

La información genética en el ADN está contenida en segmentos llamados *genes*, cada uno de los cuales consiste de una secuencia específica de nucleótidos que codifica una proteína específica. La conversión de la información en el ADN en proteínas comienza en el núcleo de las células con la síntesis del ARNm por la **transcripción** del ADN. En las bacterias, el proceso comienza cuando se reconoce la ARN polimerasa y se une a una *secuencia promotora* en el ADN, típicamente consiste de alrededor de 40 pares de bases localizados hacia arriba (5′) del sitio inicial de la transcripción. Dentro del promotor están dos *secuencias consenso* hexaméricas, una localizada a 10 pares de bases hacia arriba del inicio y la segunda localizada a 35 pares de bases hacia arriba.

Después de la formación del complejo polimerasa-promotor, se desenrollan varias vueltas de la doble hélice del ADN, forman una “burbuja” y exponen aproximadamente 14 pares de bases de las dos cadenas. Se alinean los ribonucleótidos apropiados a través de puentes de hidrógeno a sus bases complementarias en el ADN, la formación de

enlaces ocurre en la dirección 5′ → 3′, la ARN polimerasa se mueve a lo largo de la cadena de ADN y la molécula de ARN en crecimiento se desprende del ADN **(figura 28.5)**. En cualquier momento, alrededor de 12 pares de bases en el ARN en crecimiento permanecen unidas con puentes de hidrógeno a la plantilla de ADN.

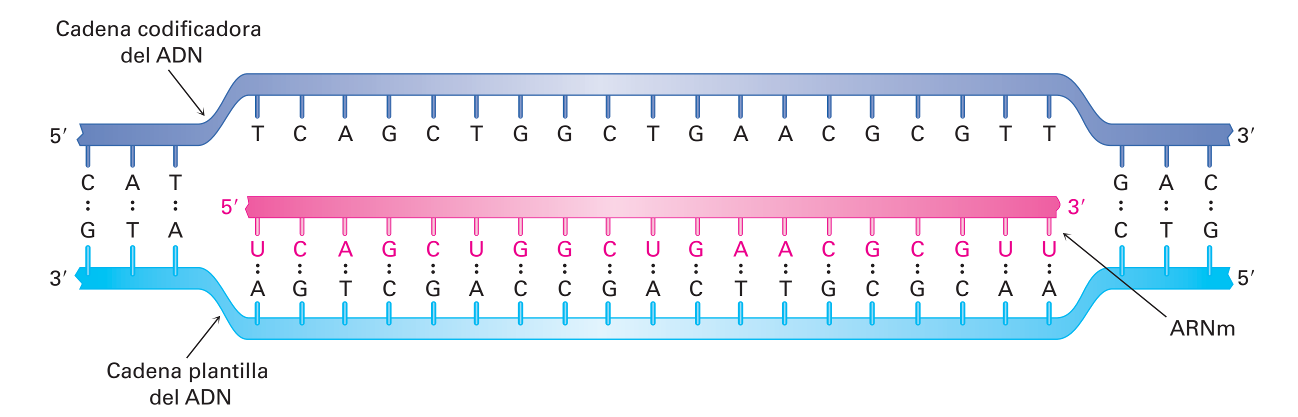


Figura 28.5 Biosíntesis del ARN utilizando un segmento del ADN como una plantilla.

A diferencia de lo que sucede en la replicación del ADN, donde se copian ambas cadenas, sólo una de las dos cadenas de ADN se transcribe en el ARNm. Con frecuencia a la cadena que contiene el gen se le llama **cadena codificadora**, o *cadena de sentido*, y a la cadena que transcribe se le llama **cadena plantilla**. Debido a que la cadena plantilla y la plantilla codificadora son complementarias, y a que la cadena plantilla y el ARN transcrito también son complementarios, *la molécula de ARN producida durante la transcripción es una copia de la cadena codificadora del ADN*. La única diferencia es que la molécula de ARN tiene un U donde la cadena codificadora del ADN tiene una T.

Otra parte de la representación en los vertebrados y en las plantas con flores es que con frecuencia los genes no son segmentos continuos de la cadena de ADN. En lugar de eso, un gen comenzará en una sección pequeña del ADN llamada *exón*, después es interrumpida por una sección no codificadora llamada *intrón* y retomará de nuevo hacia abajo de la cadena en otro exón. La molécula final de ARNm resulta sólo después de que las secciones no codificadoras se cortan y se juntan las piezas restantes entre sí por medio de espliceosomas; por ejemplo, el gen para la fosfato triosa isomerasa en el maíz contiene nueve exones que son responsables de aproximadamente 70% de los pares de bases del ADN y ocho intrones que sólo son responsables de 30% de los pares de bases.

Problema 28.4
Muestre cómo el uracilo puede formar puentes de hidrógeno con la adenina.

Problema 28.5
¿Qué secuencia de bases del ARN es complementaria a la secuencia de bases del ADN siguiente?

(5′) GATTACCGTA (3′)

Problema 28.6
¿A partir de qué secuencia de bases del ADN fue transcrita la secuencia de ARN siguiente?

(5′) UUCGCAGAGU (3′)

28.5 Traducción de ARN: biosíntesis de proteínas

La función celular principal del ARNm es dirigir la biosíntesis de los miles de diversos péptidos y proteínas requeridos por un organismo —quizá 150,000 en un ser humano—. El mecanismo de la biosíntesis de proteínas sucede en los ribosomas, pequeñas partículas granulares en el citoplasma de una célula que consisten de alrededor de 60% de ARN ribosómico y 40% de proteínas.

La secuencia de ribonucleótidos específica en el ARNm forma un mensaje que determina el orden en el que se unen los residuos de aminoácidos. Cada "palabra", o **codón**, a lo largo de la cadena de ARNm consiste de una secuencia de tres ribonucleótidos que es específica para un aminoácido dado; por ejemplo, la serie UUC en el ARNm es un codón que dirige la incorporación del aminoácido fenilalanina en la proteína en crecimiento. De los $4^3 = 64$ tripletes posibles de las cuatro bases en el ARN, 61 codifican aminoácidos y 3 codifican la terminación de la cadena. La tabla 28.1 muestra el significado de cada codón.

Tabla 28.1 **Asignaciones de codones de tripletes de bases**

		Tercera base (extremo 3′)			
Primera base (extremo 5′)	**Segunda base**	**U**	**C**	**A**	**G**
U	U	Fen	Fen	Leu	Leu
	C	Ser	Ser	Ser	Ser
	A	Tir	Tir	Paro	Paro
	G	Cis	Cis	Paro	Trp
C	U	Leu	Leu	Leu	Leu
	C	Pro	Pro	Pro	Pro
	A	His	His	Gln	Gln
	G	Arg	Arg	Arg	Arg
A	U	Ile	Ile	Ile	Met
	C	Tre	Tre	Tre	Tre
	A	Asn	Asn	Lis	Lis
	G	Ser	Ser	Arg	Arg
G	U	Val	Val	Val	Val
	C	Ala	Ala	Ala	Ala
	A	Asp	Asp	Glu	Glu
	G	Gli	Gli	Gli	Gli

El mensaje insertado en el ARNm es leído por el ARN de transferencia (ARNt) en un proceso llamado **traducción**. Existen 61 ARNt distintos, uno para cada uno de los 61 codones que determinan un aminoácido. Un ARNt típico es una sola cadena y tiene aproximadamente la forma de una hoja de trébol, como muestra la **figura 28.6**. Consiste en alrededor de 70 a 100 ribonucleótidos y está unido a un aminoácido específico por un enlace éster a través del hidroxilo 3′ en la ribosa en el extremo 3′ del ARNt. También cada ARNt contiene a la mitad de su hoja un segmento llamado **anticodón**, una secuencia de tres ribonucleótidos complementaria a la secuencia del codón; por ejemplo, la secuencia del codón UUC presente en el ARNm es leída por un ARNt unido a una fenilalanina que tiene la secuencia de bases del anticodón complementario GAA. [Recuerde que la secuencia de nucleótidos se escribe en la dirección 5′ → 3′, de tal manera que la secuencia en un anticodón debe ser la inversa, esto es, el complemento de (5′)-UUC-(3′) es (3′)-AAG-(5′), el cual se escribe como (5′)-GAA-(3′).]

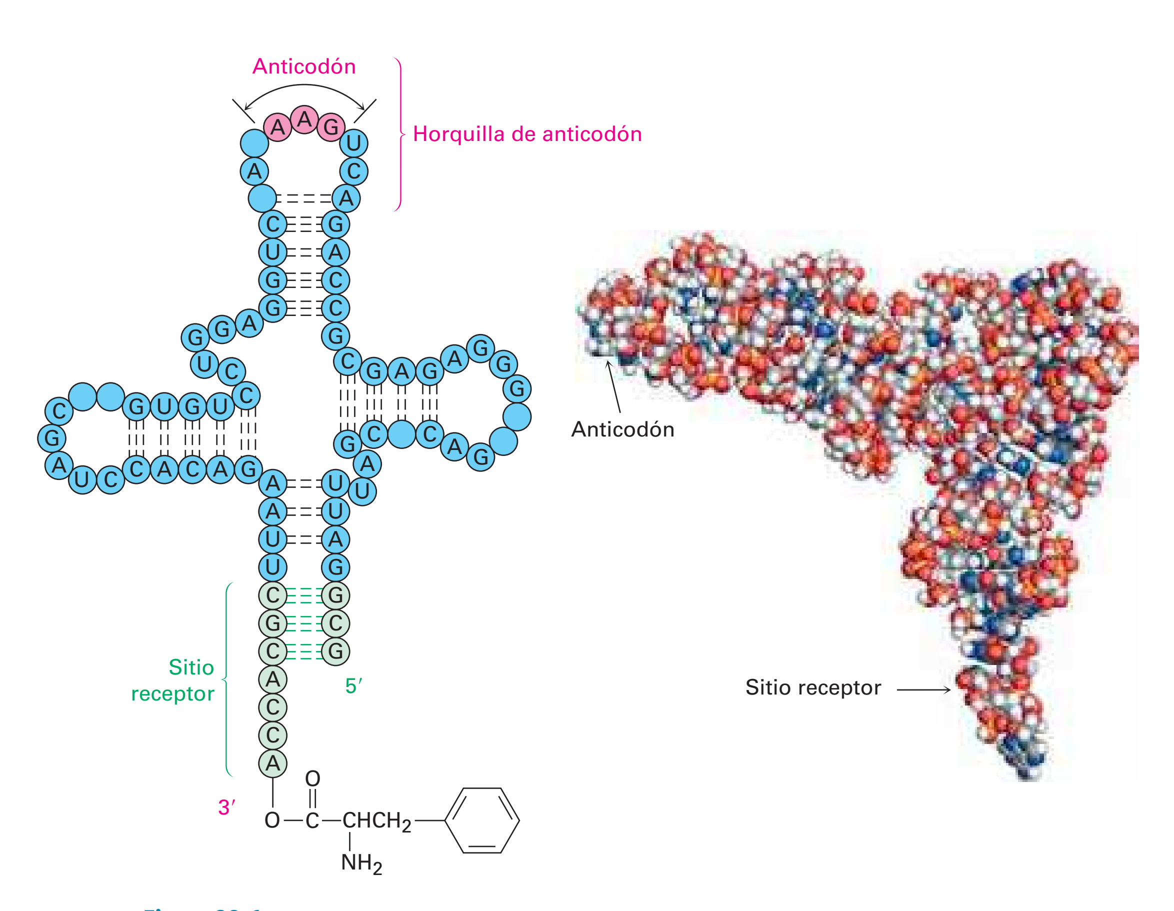


Figura 28.6 Estructura de una molécula de ARNt. El ARNt es una molécula con forma de hoja de trébol que contiene un triplete anticodón en una "hoja" y una unidad de aminoácido unida covalentemente a su extremo 3′. El ejemplo que se muestra es un ARNt de una levadura que codifica la fenilalanina. Los nucleótidos no identificados específicamente son análogos modificados químicamente de los cuatro nucleótidos comunes.

A medida que se lee cada codón sucesivo en el ARNm, diferentes ARNt traen los aminoácidos correctos a la posición para la transferencia mediada por enzima al péptido en crecimiento. Cuando se completa la síntesis de la proteína apropiada, un codón de "paro" señala el fin y la proteína es liberada del ribosoma. El proceso se ilustra en la **figura 28.7**.

Secuencias del codón

Cadena de ARNm

Codón en la cadena de ARNm 5′ A U A G A C G G A U A C G C C 3′

Anticodón en ARNt 3′ U A U C U G C C U A U G C G G 5′

Residuo del aminoácido unido

Ile **Asp** **Gli** **Tir** **Ala**

Ile—Asp—Gli—Tir—Ala

Figura 28.7 Representación de la biosíntesis de proteínas. Las secuencias de bases del codón en el ARNm son leídas por los ARNt que contienen las secuencias de bases del anticodón complementarias. Los ARN de transferencia ensamblan los aminoácidos apropiados en la posición para su incorporación en el péptido en crecimiento.

Predicción de la secuencia de aminoácidos transcrita del ADN

Ejemplo resuelto 28.2

¿Qué secuencia de aminoácidos es codificada por el siguiente segmento de una cadena codificadora de ADN (sentido de la cadena)?

(5′) CTA-ACT-AGC-GGG-TCG-CCG (3′)

Estrategia

El ARNm producido durante la traducción es una copia de la cadena codificadora de ADN, con cada T reemplazada por U, por tanto, el ARNm tiene la secuencia

(5′) CUA-ACU-AGC-GGG-UCG-CCG (3′)

Cada conjunto de tres bases forma un codón, cuyo significado puede encontrarse en la tabla 28.1.

Solución

Leu-Tre-Ser-Gli-Ser-Pro.

Problema 28.7

Enliste las secuencias de codón para los siguientes aminoácidos:

(a) Ala **(b)** Fen **(c)** Leu **(d)** Tir

Problema 28.8

Liste las secuencias del anticodón en los ARNt que transportan los aminoácidos mostrados en el problema 28.7.

Problema 28.9

¿Qué secuencia de aminoácidos es codificada por la secuencia de bases del ARNm siguiente?

CUU-AUG-GCU-UGG-CCC-UAA

Problema 28.10

¿Cuál es la secuencia de bases en la cadena de ADN original de la que se hizo la secuencia del ARNm en el problema 28.9?

28.6 Secuenciación de ADN

Una de las revoluciones científicas más grandes de la historia está ahora en curso en la biología molecular, a medida que los científicos están aprendiendo cómo manipular y modificar la maquinaria genética de los organismos; sin embargo, ninguno de los avances extraordinarios de las dos décadas pasadas habría sido posible si no fuera por el descubrimiento en 1977 de los métodos para la secuenciación de las inmensas cadenas de ADN.

La primera etapa en la secuenciación de ADN es romper la enorme cadena en puntos conocidos para producir segmentos más pequeños y manejables, una tarea lograda por el uso de *endonucleasas de restricción*. Cada enzima de restricción diferente, de las que se conocen más de 3800 y aproximadamente 375 están disponibles comercialmente, rompe una molécula de ADN en un punto en la cadena donde ocurre una secuencia de bases específica; por ejemplo, la enzima de restricción *Alu*I rompe entre G y C en la secuencia de cuatro bases AG-CT. Nótese que la secuencia es un *palíndromo*, lo que significa que la secuencia (5′)-AGCT-(3′) es la misma que su complemento (3′)-TCGA-(5′) cuando ambas se leen en la misma dirección 5′ → 3′. Lo mismo es verdadero para otras endonucleasas de restricción.

Si la molécula de ADN original se corta con otra enzima de restricción que tiene una especificidad diferente para la ruptura, se producen otros segmentos cuyas secuencias se traslapan parcialmente con aquellas producidas por la primera enzima. La secuenciación de todos los segmentos, seguida por la identificación de las regiones traslapadas, permite la secuenciación completa del ADN.

Están disponibles dos métodos de secuenciación de ADN. El *método Maxam-Gilbert* utiliza técnicas químicas, mientras que el **método didesoxi de Sanger** utiliza reacciones enzimáticas. El método de Sanger es el que más se utiliza de los dos y fue el responsable de la secuenciación del genoma humano entero de 3.0 mil millones de pares de bases. En los instrumentos comerciales de secuenciación, el método didesoxi comienza con una mezcla de los siguientes:

- El fragmento de restricción a ser secuenciado
- Un pequeño segmento de ADN llamado cebador (o molde), cuya secuencia es complementaria a la del extremo 3′ del fragmento de restricción
- Los cuatro trifosfatos de 2′-desoxirribonucleótidos (dNTPs)
- Cantidades muy pequeñas de los cuatro trifosfatos de 2′,3′-didesoxirribonucleótidos (ddNTPs), cada uno de los cuales se marca con un colorante fluorescente de un color diferente (un trifosfato de 2′,3′-*didesox*irribonucleótido es aquel en el que faltan los grupos −OH 2′ y 3′ de la ribosa).

Colorante

Un trifosfato de 2′-desoxirribonucleótido (dNTP)

Un trifosfato de 2′,3′-didesoxirribonucleótido (ddNTP)

Se adiciona el ADN polimerasa a la mezcla y una cadena de ADN complementaria al fragmento de restricción empieza a crecer desde el extremo del ADN cebador. La mayor parte del tiempo sólo se incorporan en la cadena de crecimiento desoxirribonucleótidos normales debido a su concentración mucho mayor en la mezcla, pero a menudo se incorpora un didesoxirribonucleótido. Cuando esto sucede, se detiene la síntesis de ADN debido a que el extremo de la cadena ya no tiene un grupo 3′-hidroxilo para que adicione más nucleótidos.

Cuando se completa la reacción, el producto consiste en una mezcla de fragmentos de ADN de todas las longitudes posibles, cada uno terminado por uno de los cuatro didesoxirribonucleótidos marcados con un colorante. Esta mezcla de productos se separa por electroforesis en gel de acuerdo con el tamaño de las piezas **(sección 26.2)** y la identidad del didesoxirribonucleótido terminal en cada pieza (y, por lo tanto, la secuencia del fragmento de restricción) se identifica simplemente notando el color con que fluoresce el colorante fijado. La **figura 28.8** muestra un resultado típico.

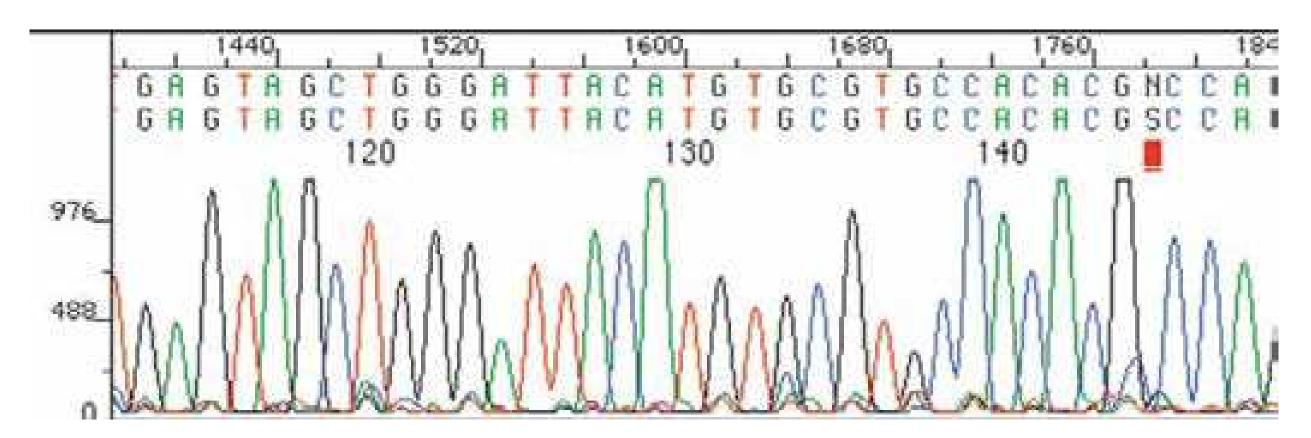


Figura 28.8 La secuencia de un fragmento de restricción determinada por el método didesoxi de Sanger puede leerse simplemente notando los colores del colorante fijado a cada uno de los varios nucleótidos terminales.

Es tan eficiente el método didesoxi automatizado que pueden secuenciarse con una exactitud de 98% secuencias de hasta 1100 nucleótidos de longitud, con un rendimiento de hasta 19,000 bases por hora. Después de una década de trabajo y un costo de 500 millones de dólares, se anunció en 2001 la información de la secuencia preliminar del genoma humano entero de 3.0 mil millones de pares de bases y la información completa fue liberada en 2003. Más recientemente se ha logrado la secuencia del genoma de individuos específicos, incluido el de James Watson, descubridor de la doble hélice. El precio de la secuenciación del genoma está disminuyendo rápidamente y actualmente es de cerca de $10,000, lo que significa que la secuenciación de rutina para las personas está a su alcance.

Extraordinariamente, nuestro genoma parece contener sólo alrededor de 21,000 genes, menos de un cuarto del número predicho anteriormente y sólo el doble del número encontrado en el ascáride común. También es interesante notar que el número de genes en un ser humano (21,000) es mucho menor que el número de tipos de proteínas (quizás 150,000). La diferencia obedece a que la mayoría de las proteínas se modifican de diversas maneras después de la traducción (*modificaciones postraduccionales*), por lo que un solo gen puede dar en última instancia muchas proteínas diferentes.

28.7 Síntesis de ADN

La revolución en curso en biología molecular ha traído consigo un incremento en la demanda de la síntesis química eficiente de segmentos cortos de ADN, llamados *oligonucleótidos* o simplemente *oligos*. Los problemas de la síntesis de ADN son similares a los de la síntesis de proteínas **(sección 26.7)** pero son más difíciles debido a la complejidad de los monómeros nucleótidos. Cada nucleótido tiene múltiples sitios reactivos que deben protegerse y desprotegerse selectivamente en los tiempos apropiados, y el acoplamiento de los cuatro nucleótidos debe realizarse en la secuencia apropiada. Sin embargo, están disponibles sintetizadores de ADN automatizados que permiten la síntesis rápida y confiable de segmentos de ADN de hasta 200 nucleótidos de longitud.

Los sintetizadores de ADN operan bajo un principio similar al del sintetizador en fase sólida de péptidos **(sección 26.8)**. En esencia, un nucleótido protegido se une de modo covalente a un soporte sólido y se adiciona de manera simultánea un nucleótido a la cadena en crecimiento por el uso de un reactivo de acoplamiento. Después de que se ha adicionado el nucleótido final, se eliminan todos los grupos protectores y se separa el ADN sintético del soporte sólido. Se necesitan cinco pasos:

PASO 1

El primer paso en la síntesis de ADN es fijar un desoxinucleósido protegido al soporte de sílice (SiO_2) por medio de un enlace éster al grupo −OH en 3′ del desoxinucleósido. Deben protegerse el grupo −OH en 5′ en el azúcar y los grupos $-NH_2$ libres en las bases heterocíclicas. Las bases adenina y citosina son protegidas por grupos benzoilo, la guanina es protegida por un grupo isobutirilo y la tiamina no requiere protección. El −OH en 5′ de la desoxirribosa se protege como su éter *p*-dimetoxitritílico (DMT).

Base =

N-Adenina protegida

N-Guanina protegida

N-Citosina protegida

Timina

PASO 2

El segundo paso es la eliminación del grupo protector DMT por el tratamiento con ácido dicloroacético en CH_2Cl_2. La reacción ocurre por un mecanismo S_N1 y procede rápidamente debido a la estabilidad del catión terciario dimetoxitritilo bencílico.

Cl_2CHCO_2H
CH_2Cl_2

PASO 3

El tercer paso es el acoplamiento del desoxinucleósido unido al polímero con un desoxinucleósido protegido que contiene un grupo *fosforamidito* [$R_2NP(OR)_2$] en su posición 3′. La reacción de acoplamiento se lleva a cabo en acetonitrilo, un disolvente polar aprótico, catalizada por la amina heterocíclica tetrazol; y genera como producto un *fosfito*, $P(OR)_3$. Observe que uno de los átomos de oxígeno del fósforo está protegido por un grupo β-cianoetilo, $-OCH_2CH_2C{\equiv}N$. El paso de acoplamiento tiene lugar con un rendimiento superior a 99%.

Un fosforamidito

Tetrazol

Un fosfito

PASO 4
Con el acoplamiento realizado, se oxida el fosfito producido a un fosfato por el tratamiento con yodo en tetrahidrofurano acuoso en presencia de 2,6-dimetilpiridina. El ciclo (1) desprotección, (2) acoplamiento y (3) oxidación se repite hasta que se ha formado una cadena de oligonucleótido de la secuencia deseada.

DMT
Base
$N\equiv CCH_2CH_2O$
Un fosfito
Sílice
I_2, H_2O, THF
2,6-Dimetilpiridina
Un fosfato

PASO 5
El paso final es la eliminación de todos los grupos protectores y la ruptura del enlace éster que sostiene el ADN en la sílice. Todas estas reacciones se hacen al mismo tiempo por el tratamiento con NH_3 acuoso. La purificación por electroforesis produce el ADN sintético.

DMT
Base
$O=P-OCH_2CH_2C\equiv N$
Cadena polinucleótida
Sílice
NH_3
H_2O
HO
$O=P-O^-$
OH

Problema 28.11
Los éteres *p*-dimetoxitritílicos (DMT) se rompen fácilmente por el tratamiento con un ácido suave. Muestre el mecanismo de la reacción de ruptura.

Problema 28.12

Proponga un mecanismo que explique la ruptura del grupo protector β-cianoetilo de los grupos fosfato en el tratamiento con amoniaco acuoso. (El acrilonitrilo, $H_2C{=}CHCN$, es un subproducto.) ¿Qué tipo de reacción está sucediendo?

28.8 La reacción en cadena de la polimerasa

Con frecuencia sucede que sólo pueden obtenerse directamente pequeñas cantidades de ADN, como puede ocurrir en la escena de un crimen, por lo que a veces se necesitan métodos que realicen la secuenciación para la obtención de cantidades mayores. La invención de la **reacción en cadena de la polimerasa (RCP)** por Kary Mullis en 1986 ha sido descrita que es para los genes lo que fue la invención de la imprenta de Gutenberg para la palabra escrita. Al igual que la imprenta produce múltiples copias de un libro, la RCP produce múltiples copias de una secuencia de ADN dada. Comenzado a partir de 1 *picogramo* de ADN con una longitud de cadena de 10,000 nucleótidos (1 pg = 10^{-12} g; alrededor de 10^5 moléculas), la RCP hace posible obtener varios microgramos (1 μg = 10^{-6} g; alrededor de 10^{11} moléculas) en sólo unas cuantas horas.

La clave de la reacción en cadena de la polimerasa es el *Taq* ADN polimerasa, una enzima termoestable aislada de la bacteria termófila *Thermus aquaticus* que se encontró en un manantial de agua caliente en el Parque Nacional de Yellowstone. La *Taq* polimerasa es capaz de tomar una sola cadena de ADN que tiene un segmento cebador corto de la cadena complementaria en un extremo y terminar de construir toda la cadena complementaria. Como muestra de manera esquemática la **figura 28.9**, el proceso global sucede en tres pasos. [Más recientemente, han llegado a estar disponibles enzimas ADN polimerasas termoestables mejoradas, que incluyen la Vent polimerasa y la *Pfu* polimerasa, ambas aisladas de las bacterias que crecen cerca de los respiraderos (chimeneas) geotérmicos en el fondo del océano. El grado de error de ambas enzimas es sustancialmente menor que el de la *Taq*.]

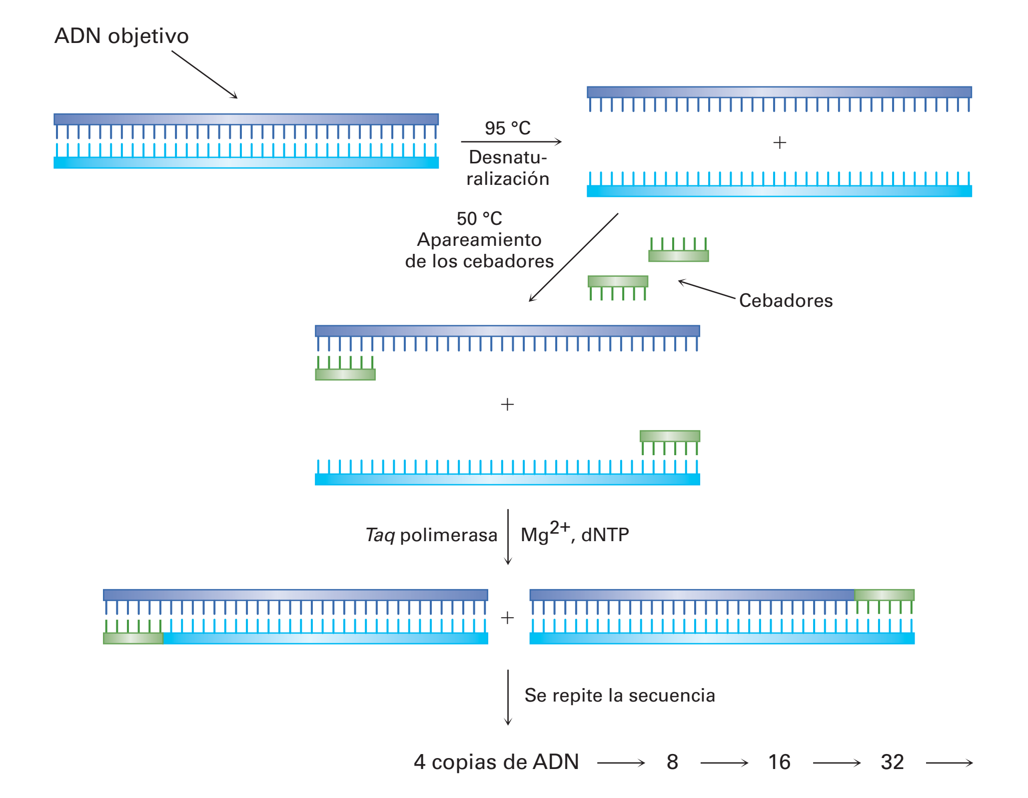


Figura 28.9 La reacción en cadena de la polimerasa. Los detalles se explican en el texto.

PASO 1
Se calienta el ADN de doble cadena a ser amplificado en presencia de la *Taq* polimerasa, ion Mg_2^+, los cuatro monómeros de trifosfato de desoxinucleótido (dNTP) y un gran exceso de dos oligonucleótidos cebadores cortos de casi 20 bases cada uno. Cada cebador es complementario a la secuencia en el extremo de uno de los segmentos de ADN objetivos. A una temperatura de 95 °C, el ADN de cadena doble se desnaturaliza y se rompe espontáneamente en dos cadenas simples separadas.

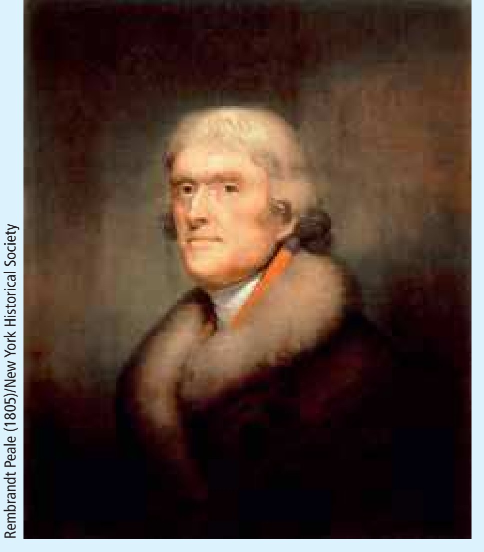
PASO 2
Se disminuye la temperatura entre 37 y 50 °C, lo que permite que los cebadores, debido a su concentración relativamente alta, se apareen formando nuevos puentes de hidrógeno con su secuencia complementaria en el extremo de cada cadena objetivo.

PASO 3
Se eleva la temperatura a 72 °C y la *Taq* polimerasa cataliza la adición de más nucleótidos a las dos cadenas de ADN cebadoras. Cuando se finaliza la replicación de cada cadena, existen *dos* copias del ADN original. La repetición del ciclo desnaturalización-apareamiento-síntesis una segunda vez produce cuatro copias de ADN, la repetición de una tercera vez produce ocho copias, y así sucesivamente, en una serie exponencial.

Se ha automatizado la RCP y pueden realizarse en una hora aproximadamente 30 ciclos, lo que resulta en un factor de amplificación teórico de 2^{30} ($\sim 10^9$); sin embargo, en la práctica la eficiencia de cada ciclo es menor del 100% y habitualmente se logra una amplificación experimental de alrededor de 10^6 a 10^8 para 30 ciclos.

Identificación de ADN

UNA MIRADA MÁS PROFUNDA



Rembrandt Peale (1805)/New York Historical Society

Los historiadores se han preguntado por varios años si Thomas Jefferson procreó un hijo con Sally Hemings. La evidencia de la identificación de ADN obtenida en 1998 no es concluyente pero lo sugiere de manera firme.

La invención de la secuenciación de ADN ha afectado a la sociedad de varias maneras, algunas más dramáticas que las que se derivan del desarrollo de la *identificación de ADN*. La identificación de ADN surgió del descubrimiento en 1984 de que los genes humanos contienen secuencias repetitivas cortas de ADN no codificado, llamadas sitios de *repetición en tándem corto* (STR, por sus siglas en inglés). Además, los sitios STR son ligeramente distintos para cada individuo, excepto en gemelos idénticos. Por la secuenciación de estos sitios puede obtenerse un patrón único para cada persona.

Quizás el uso más común y mejor publicitado de la identificación de ADN es el realizado por los laboratorios de criminalística para vincular sospechosos a la evidencia biológica —sangre, folículos del cabello, piel o semen— encontrada en la escena del crimen. Miles de juicios se han decidido con base en la evidencia de ADN.

Para su uso en procesos criminales, los laboratorios forenses en Estados Unidos han convenido en 13 sitios de STR centrales que son los más exactos para la identificación de un individuo. Con base en estos 13 sitios se ha establecido un Sistema de Índice Combinado de ADN (CODIS, por sus siglas en inglés) que ha servido como un registro de delincuentes convictos. Cuando se obtiene una muestra de ADN de una escena del crimen, se somete a una ruptura con endonucleasas de restricción para cortar fragmentos que contengan el sitio STR, se amplifican los fragmentos utilizando la reacción en cadena de la polimerasa y se determinan las secuencias de los fragmentos.

(continúa)

(continuación)

Si coinciden el perfil de las secuencias de un individuo conocido y el perfil del ADN obtenido en una escena del crimen, la probabilidad de que el ADN pertenezca al mismo individuo es de aproximadamente 82 mil millones a 1. En casos de paternidad, donde el ADN del padre y de la progenie están relacionados pero no son totalmente idénticos, la identidad del padre puede establecerse con una probabilidad de 100,000 a 1. Aun después de que han pasado varias generaciones, puede implicarse la paternidad por el análisis de ADN del cromosoma Y de los descendientes directos de la línea masculina. El más y mejor conocido de tales casos es el de Thomas Jefferson, quien pudo haber procreado un hijo con su esclava Sally Hemings. Aunque Jefferson no tiene descendientes en la línea masculina, los análisis de ADN de los descendientes de la línea masculina del tío paterno de Jefferson contuvieron el mismo cromosoma Y que un descendiente de la línea masculina de Eston Hemings, el hijo más joven de Sally Hemings. Por tanto, es clara una mezcla de los dos genomas, aunque el responsable individual masculino para tal mezcla no puede identificarse de manera concluyente.

Entre sus varias otras aplicaciones, la identificación de ADN se utiliza ampliamente para el diagnóstico de los desórdenes genéticos, de manera prenatal y en los recién nacidos. La fibrosis quística, la hemofilia, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Tay-Sachs, la anemia de células falciformes y la talasemia, están entre las varias enfermedades que pueden detectarse, lo que permite el tratamiento temprano de un niño afectado. Además, al estudiar las identificaciones de ADN de los parientes con un historial de un desorden en particular, es posible identificar los patrones de ADN asociados con la enfermedad y quizás obtener indicios para la posible cura. Además, el Departamento de Defensa de Estados Unidos solicita muestras de sangre y de saliva de todo el personal militar. Las muestras se almacenan y se extrae el ADN necesario para la identificación en caso de que surja una contingencia.

Resumen

Los ácidos nucleicos **ADN (ácido desoxirribonucleico)** y **ARN (ácido ribonucleico)** son polímeros biológicos que actúan como transportadores químicos de la información genética de un organismo. La hidrólisis catalizada por enzimas de los ácidos nucleicos produce **nucleótidos**, las unidades monoméricas a partir de las cuales se construyen el ARN y el ADN. La posterior hidrólisis catalizada por enzimas produce **nucleósidos** más fosfato. A su vez, los nucleósidos consisten de una base purina o pirimidina unida al C1 de un azúcar aldopentosa-ribosa en el ARN y 2-desoxirribosa en el ADN. Los nucleótidos se unen por enlaces fosfato entre el fosfato 5′ de un nucleótido y el hidroxilo 3′ en el azúcar de otro nucleótido.

Las moléculas de ADN consisten en dos cadenas de polinucleótidos complementarias unidas por puentes de hidrógeno entre las bases heterocíclicas en las diferentes cadenas y enrolladas en una **doble hélice**. La adenina y la timina forman puentes de hidrógeno entre sí, al igual que lo hacen la citosina y la guanina.

Tienen lugar tres procesos en el desciframiento de la información genética del ADN:

- La **replicación** de ADN es el proceso por el cual se hacen copias idénticas de ADN. Se desenrolla la doble hélice del ADN, se alinean en orden los desoxirribonucleótidos complementarios y se producen dos moléculas de ADN nuevas.
- La **transcripción** es el proceso por el cual se produce el ARN para transportar la información genética del núcleo a los ribosomas. Se desarrolla un segmento corto de la doble hélice del ADN y se alinean los ribonucleótidos complementarios para producir el **ARN mensajero (ARNm)**.

Términos clave

ácido desoxirribonucleico (ADN), 1128
ácido ribonucleico (ARN), 1128
anticodón, 1138
ARN de transferencia (ARNt), 1135
ARN mensajero (ARNm), 1135
ARN pequeños, 1135
ARN ribosómico (ARNr), 1135
cadena codificadora, 1136
cadena plantilla, 1136
codón, 1137
doble hélice, 1131
extremo 3′, 1131
extremo 5′, 1131
método didesoxi de Sanger, 1140
nucleósido, 1128

Términos clave (continuación)

nucleótido, 1128
reacción en cadena de la polimerasa (RCP), 1145
replicación, 1133
traducción, 1138
transcripción, 1135

- La **traducción** es el proceso por el cual el ARNm dirige la síntesis de proteínas. Cada ARNm se divide en **codones**, los tripletes de ribonucleótidos que son reconocidos por moléculas pequeñas de aminoácidos transportadoras de **ARN de transferencia (ARNt)**, las cuales liberan los aminoácidos apropiados necesarios para la síntesis de proteínas.

La secuenciación de ADN se realiza por el **método didesoxi de Sanger** y pueden sintetizarse en el laboratorio pequeños segmentos de ADN por medio de instrumentos automatizados. Pueden amplificarse pequeñas cantidades de ADN por factores de 10^6 utilizando la **reacción en cadena de la polimerasa (RCP)**.

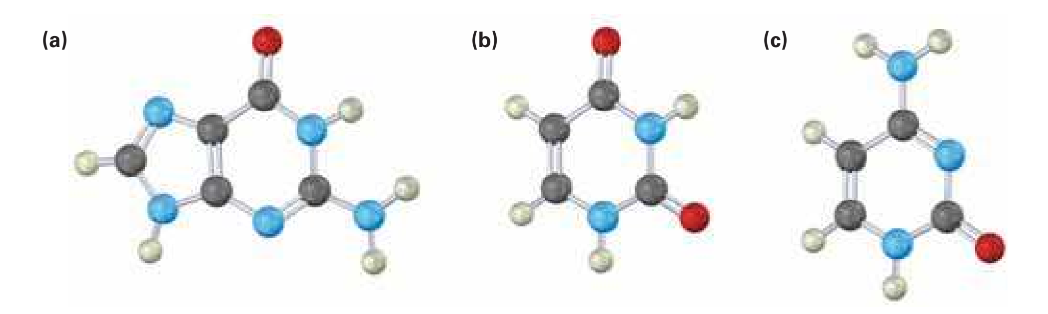
| Ejercicios

OWL Versiones interactivas de estos problemas están disponibles en OWL para Química orgánica.

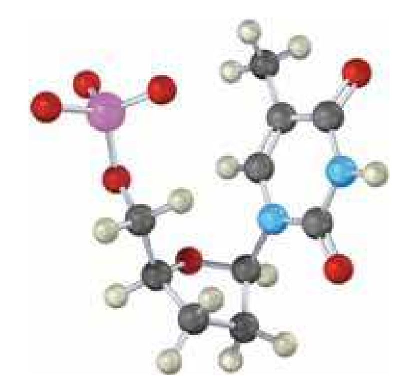
Visualización de la química

(Los problemas 28.1 a 28.12 aparecen dentro del capítulo.)

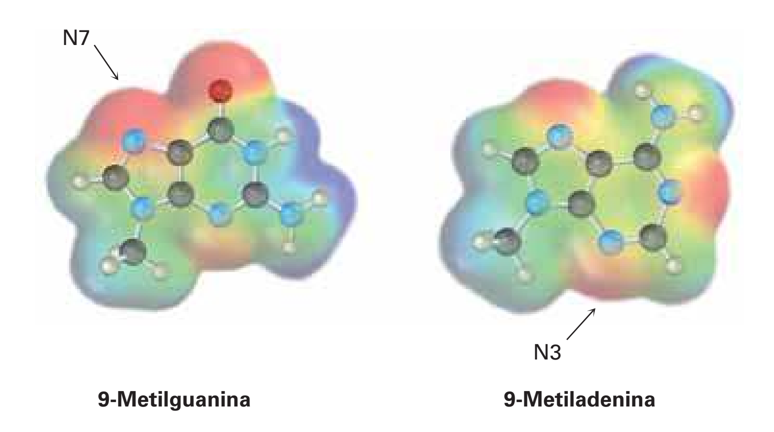
28.13 Identifique las siguientes bases y diga si cada una se encuentra en el ADN, en el ARN o en ambos.



28.14 Identifique el nucleótido siguiente y diga cómo se utiliza:



28.15 Las bases amino en los ácidos nucleicos pueden reaccionar con agentes de alquilación en reacciones S_N2 típicas. Analice los mapas de potencial electrostático siguientes y diga cuál es el mejor nucleófilo, la guanina o la adenina. En cada uno se indican las posiciones reactivas.



9-Metilguanina **9-Metiladenina**

Problemas adicionales

28.16 El péptido natriurético en el cerebro humano (BNP) es un péptido pequeño de 32 aminoácidos utilizado en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva. ¿Cuántas bases de nitrógeno están presentes en el ADN que codifica el BNP?

28.17 La insulina humana y la equina tienen dos cadenas de polipéptidos, con una cadena que contiene 21 aminoácidos y la otra que contiene 30 aminoácidos. Difieren en su estructura primaria en dos lugares. En la posición 9 en una cadena, la insulina humana tiene Ser y la insulina equina tiene Gli; en la posición 30 en la otra cadena, la insulina humana tiene Tre y la insulina equina tiene Ala. ¿Cómo deben diferir los ADN para las dos insulinas?

28.18 El ADN del erizo marino contiene alrededor de 32% de A. ¿Qué porcentajes de las otras tres bases esperaría en el ADN del erizo marino? Explique.

28.19 El codón UAA detiene la síntesis de proteínas. ¿Por qué la secuencia UAA en el siguiente tramo de ARNm no ocasiona ningún problema?

-GCA-UUC-GAG-GUA-ACG-CCC-

28.20 ¿Cuál de las secuencias de bases siguientes probablemente sería la más reconocida por una endonucleasa de restricción? Explique.
(a) GAATTC **(b)** GATTACA **(c)** CTCGAG

28.21 ¿Para qué aminoácidos codifican los tripletes de ribonucleótidos siguientes?
(a) AAU **(b)** GAG **(c)** UCC **(d)** CAU

28.22 ¿A partir de qué secuencias de ADN fueron transcritos cada uno de los codones de ARNm en el problema 28.21?

28.23 ¿Qué secuencias de anticodón de ARNt son codificados por los codones en el problema 28.21?

28.24 Dibuje la estructura completa del codón de ribonucleótidos UAC. ¿Para qué aminoácido codifica esta secuencia?

28.25 Dibuje la estructura completa de la secuencia de desoxirribonucleótidos a partir de la cual fue transcrito el codón de ARNm en el problema 28.24.

28.26 Dé una secuencia de ARNm que codificará la síntesis de la metencefalina.

Tir-Gli-Gli-Fen-Met

28.27 Dé una secuencia de ARNm que codificará la síntesis de la angiotensina II.

Asp-Arg-Val-Tir-Ile-His-Pro-Fen

28.28 ¿Qué secuencia de aminoácidos es codificada por la cadena codificadora de ADN siguiente?

(5′) CTT-CGA-CCA-GAC-AGC-TTT (3′)

28.29 ¿Qué secuencia de aminoácidos se codifica por la secuencia de bases de ARNm siguiente?

(5′) CUA-GAC-CGU-UCC-AAG-UGA (3′)

28.30 Si la secuencia codificadora de ADN -CAA-CCG-GAT- se copiara mal durante la replicación y se convirtiera en -CGA-CCG-GAT-, ¿qué efecto habría en la secuencia de la proteína producida?

28.31 Muestre los pasos involucrados en una síntesis en el laboratorio del fragmento de ADN con la secuencia CTAG.

28.32 El paso final en la síntesis de ADN es la desprotección por el tratamiento con amoniaco acuoso. Muestre los mecanismos por los que ocurre la desprotección en los puntos indicados en la siguiente estructura:

28.33 Dibuje la estructura del monofosfato de adenosina cíclico (MPAc), un mensajero involucrado en la regulación de la producción de glucosa en el organismo. El MPA cíclico tiene un anillo de fosfato conectando los grupos hidroxilo 3′ y 5′ en la adenosina.

28.34 El paso final en la degradación metabólica del uracilo es la oxidación del semialdehído malónico para dar malonil CoA. Proponga un mecanismo.

28.35 Uno de los pasos en la biosíntesis de un nucleótido llamado monofosfato de inosina es la formación del aminoimidazol ribonucleótido a partir de la formilglicinamidina ribonucleótido. Proponga un mecanismo.

TPA → DPA, P_i

5-Fosfo-ribosa

Formilglicinamidina ribonucleótido → **Aminoimidazol ribonucleótido**

28.36 Uno de los pasos en la degradación metabólica de la guanina es una hidrólisis para dar xantina. Proponga un mecanismo.

H_2O → NH_3

Guanina → **Xantina**

28.37 Uno de los pasos en la biosíntesis del monofosfato de uridina es la reacción de aspartato con fosfato de carbamoilo para dar carbamoilo aspartato seguida por una ciclación para formar dihidroorotato. Proponga mecanismos para ambos pasos.

Fosfato de carbamoilo + **Aspartato** → (P_i) **Carbamoilo aspartato** → (H_2O) **Dihidroorotato**

28.38 El valganciclovir, comercializado como Valcyte, es un agente antiviral que se usa para el tratamiento del citomegalovirus. Llamado *profármaco*, el valganciclovir es inactivo por sí mismo, pero se convierte rápidamente en el intestino por hidrólisis de su enlace éster para producir un fármaco activo, llamado ganciclovir, junto con un aminoácido.

Valganciclovir

(a) ¿Qué aminoácido se produce por hidrólisis del enlace éster en el valganciclovir?

(b) ¿Cuál es la estructura del ganciclovir?

(c) ¿Qué átomos presentes en el nucleótido deoxiguanina no están en el ganciclovir?

(d) ¿Qué papel desempeñan los átomos faltantes de la deoxiguanina en la replicación de ADN?

(e) ¿Cómo podría el valganciclovir interferir con la síntesis de ADN?

29

La acil CoA deshidrogenasa es una enzima que cataliza la introducción de un enlace doble C=C en ácidos grasos durante su metabolismo. © PDB ID: 2WBI. Muniz, JRC, Guo, K., Savitsky, P., Roos, A., Yue, W., Pilka, E., Vondelft, F., Edwards, AM, Bountra, C., Arrowsmith, CH, Weigelt, J., Oppermann, U. CRYSTAL STRUCTURE OF HUMAN ACYL-COA DEHYDROGENASE 11

La química orgánica de las rutas metabólicas

Cualquier persona que desee comprender o contribuir a la revolución que tiene lugar en estos momentos en las ciencias biológicas debe comprender primero los procesos de la vida a nivel molecular. A su vez, esta comprensión debe tener como base un conocimiento detallado de las reacciones químicas y de las rutas metabólicas utilizadas por los organismos vivos. No es suficiente sólo saber *qué* ocurre, sino también es necesario comprender *cómo* y *por qué* los organismos utilizan la química.

Las reacciones bioquímicas nos son misteriosas. Aun cuando las reacciones biológicas que ocurren en los organismos vivos con frecuencia parecen complicadas siguen las mismas reglas de reactividad que las reacciones en el laboratorio y suceden por los mismos mecanismos.

Una advertencia: con frecuencia las moléculas que encontraremos son sustancialmente más grandes y más complejas que las que hemos visto hasta el momento. Pero no se sienta intimidado, manténgase enfocado en los grupos funcionales en aquellas partes de las moléculas donde ocurren los cambios e ignore las partes donde nada cambia. Las reacciones son las mismas: adiciones, eliminaciones, sustituciones, condensaciones sobre el grupo carbonilo, y así sucesivamente, que hemos tratado a lo largo del texto. Al final de este capítulo debe esclarecerse una conclusión fundamental que debe ser clara: la química de los organismos vivos *es* la química orgánica.

¿Por qué este capítulo? En este capítulo veremos algunas de las rutas por las cuales los organismos realizan su química, enfocándonos principalmente en cómo metabolizan las grasas y los carbohidratos. El tratamiento estará lejos de estar completo, pero debe darle una idea de los tipos de procesos que ocurren.

29.1 Resumen de metabolismo y energía bioquímica

A las diversas reacciones que se efectúan en las células de los organismos vivos se les llama en conjunto **metabolismo**. Las rutas que degradan a las moléculas grandes en más pequeñas se llaman **catabolismo** y las rutas que sintetizan biomoléculas grandes a partir de las más pequeñas se conocen como **anabolismo**. Por lo general las rutas de reacción catabólicas son exergónicas y liberan energía, mientras que con frecuencia las

OWL Ingrese a OWL para Química orgánica en **www.cengage.com/owl** para ver tutoriales y simulaciones, desarrollar habilidades para resolver problemas y una completa asignación de tareas en línea por parte de su profesor.

rutas anabólicas son endergónicas y absorben energía. El catabolismo puede dividirse en las cuatro etapas que se muestran en la **figura 29.1**.

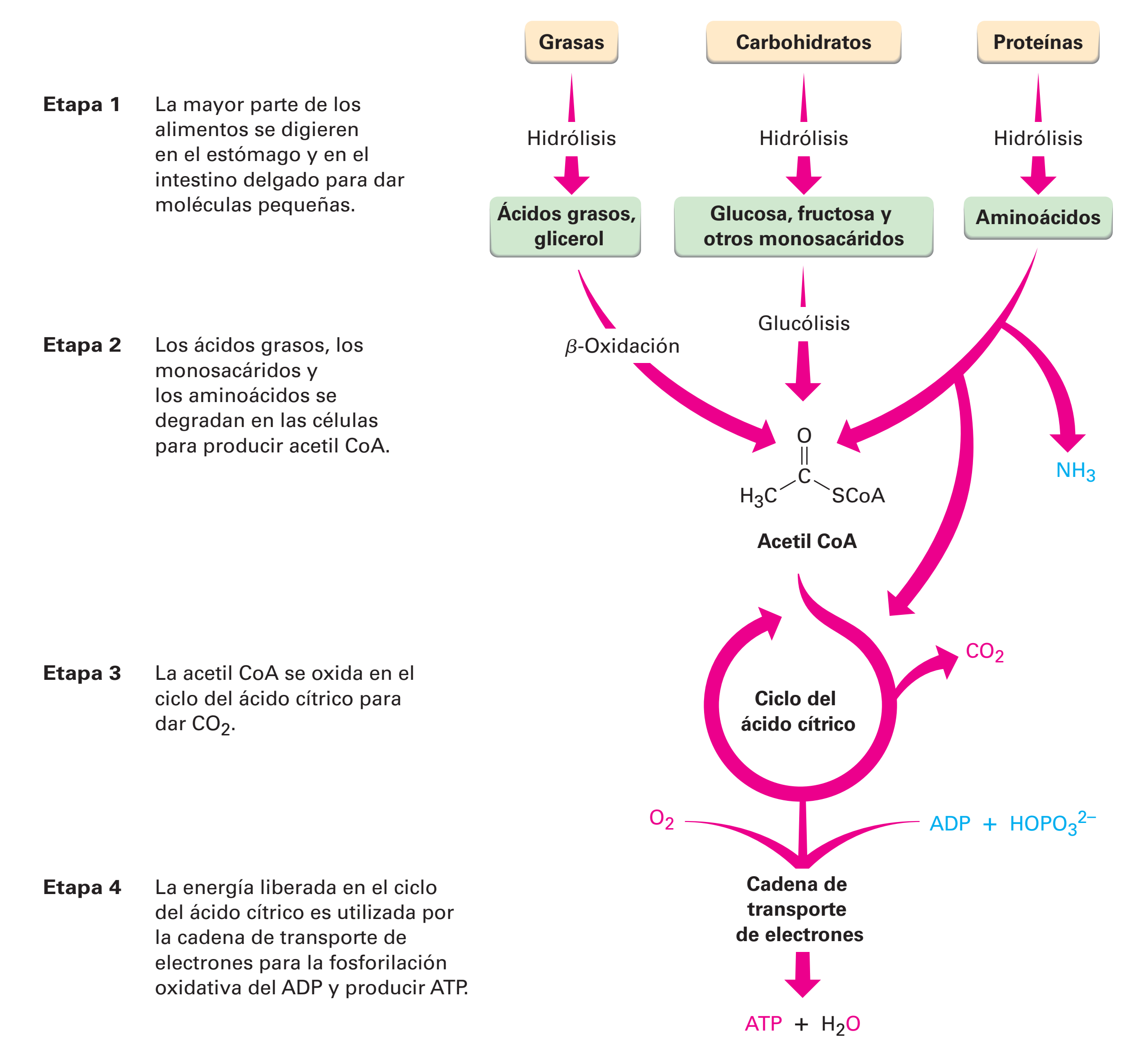


Figura 29.1 Resumen de las rutas catabólicas para la degradación de los alimentos y la producción de energía bioquímica. Los productos finales del catabolismo de los alimentos son CO_2 y H_2O, la energía liberada en el ciclo del ácido cítrico es utilizada para llevar a cabo la síntesis endergónica del trifosfato de adenosina (ATP) a partir del difosfato de adenosina (ADP) más ion fosfato, $HOPO_3^{2-}$.

En la digestión, la primera etapa catabólica, los alimentos se degradan en la boca, en el estómago y en el intestino delgado por la hidrólisis de los enlaces éster, glicósido (acetal) y péptido (amida) para producir principalmente ácidos grasos, glicerol, azúcares simples y aminoácidos. Estas moléculas más pequeñas son absorbidas y degradadas posteriormente en la segunda etapa del catabolismo para producir grupos acetilo, unidos por un enlace tioéster a la molécula transportadora grande la coenzima A. El compuesto resultante, acetil coenzima A (acetil CoA), es una sustancia clave en el metabolismo de las moléculas de los alimentos y en muchas otras rutas biológicas

diferentes. Como se observó en la sección 21.8, el grupo acetilo en la acetil CoA está unido al átomo de azufre de la fosfopanteteína, la cual está unida al 3′,5′-bifosfato de adenosina.

Fosfopanteteína

3′,5′-Bifosfato de adenosina

Acetil CoA–un tioéster

Los grupos acetilo se oxidan dentro de la mitocondria celular en la tercera etapa del catabolismo, el *ciclo del ácido cítrico*, para producir CO_2. (En la **sección 29.7** veremos los detalles del proceso.) Al igual que la mayoría de las oxidaciones, esta etapa libera una gran cantidad de energía, la cual se utiliza en la cuarta etapa, la *cadena de transporte de electrones*, para lograr la fosforilación endergónica del ADP con el ion hidrógeno fosfato ($HOPO_3^{2-}$, abreviado como P_i) para dar ATP.

Al resultado final del catabolismo de los alimentos, ATP, se le ha llamado la “moneda de la energía” de la célula. Las reacciones catabólicas “pagan” en ATP sintetizándolo a partir del ADP más ion fosfato y las reacciones anabólicas “gastan” ATP transfiriendo un grupo fosfato a otra molécula, por lo que regeneran el ADP. Por lo tanto, la producción y el uso de energía en los organismos vivos giran en torno a la interconversión de ATP $\rightleftarrows$ ADP.

Difosfato — Trifosfato

$HOPO_3^{2-}$, H^+ / $-H_2O$

Difosfato de adenosina (ADP) — **Trifosfato de adenosina (ATP)**

El ADP y el ATP son anhídridos de ácido fosfórico, los cuales contienen enlaces $-\overset{\overset{O}{\|}}{P}-O-\overset{\overset{O}{\|}}{P}-$ análogos al enlace $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-O-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-$ en los anhídridos de ácido carboxílico. Al igual que los anhídridos de ácido carboxílico reaccionan con alcoholes al romper un enlace C−O y formar un éster carboxílico ROCOR′ **(sección 21.5)**, los anhídridos de ácido fosfórico reaccionan con alcoholes al romper un enlace P−O y formar un éster fosfato, $ROPO_3^{2-}$. La reacción es, efectivamente, una sustitución nucleofílica del grupo acilo en el fósforo. Observe que las reacciones de fosforilación con ATP requieren por lo general la presencia de un catión metálico divalente en la enzima, usualmente Mg^{2+}, para formar un complejo ácido-base de Lewis con los átomos de oxígeno del fosfato y neutralizar la carga negativa.

ATP

Un éster fosfato

ADP

¿Cómo utiliza el cuerpo el ATP? Recuerde que en la **sección 6.7** se estableció que el cambio de energía libre ΔG debe ser negativo y que debe liberarse energía para que una reacción ocurra espontáneamente. Si ΔG es positivo, se desfavorece energéticamente la reacción y el proceso no puede ocurrir en forma espontánea.

Para que ocurra una reacción energéticamente desfavorable, es necesario que ésta se "acople" a una reacción energéticamente favorable de manera que el cambio de energía libre total sea favorable para las dos reacciones. Para comprender qué significa acoplar las reacciones, imagine que la reacción 1 no ocurre en un grado razonable debido a que tiene una constante de equilibrio pequeña y es enérgicamente desfavorable; esto es, la reacción tiene $\Delta G > 0$.

$$(1)\ \mathbf{A} + m \rightleftharpoons \mathbf{B} + n \qquad \Delta G > 0$$

donde **A** y **B** son las sustancias bioquímicamente "interesantes" que experimentan la transformación, mientras que *m* y *n* son cofactores de la enzima, H_2O u otras sustancias diferentes.

También imagine que el producto *n* puede reaccionar con la sustancia *o* para producir *p* y *q* en una segunda reacción muy favorable que tiene una constante de equilibrio grande y $\Delta G << 0$.

$$(2)\ n + o \rightleftharpoons p + q \qquad \Delta G << 0$$

Considerando conjuntamente las dos reacciones, éstas se acoplan a través del intermediario común *n*, el cual es un producto en la primera reacción y un reactivo en la segunda. Aun cuando se forma una cantidad mínima de *n* en la reacción 1, experimenta en esencia una conversión completa en la reacción 2, por lo que la elimina del primer equilibrio y fuerza a que la reacción 1 vuelva a formar en forma continua a *n* hasta que desaparezca el reactivo **A**. Esto es, cuando se suman las dos reacciones éstas tienen un $\Delta G < 0$ favorable y decimos que la reacción favorable 2 "impulsa" a la reacción desfavorable 1. Debido a que las dos reacciones se acoplan a través de *n*, resulta posible la transformación de **A** en **B**.

$$(1)\ \mathbf{A} + m \rightleftharpoons \mathbf{B} + \cancel{n} \qquad \Delta G > 0$$

$$(2)\ \cancel{n} + o \rightleftharpoons p + q \qquad \Delta G << 0$$

$$\textbf{Neto: } \mathbf{A} + m + o \rightleftharpoons \mathbf{B} + p + q \qquad \Delta G < 0$$

Como un ejemplo de dos reacciones que se acoplan, observe la reacción de fosforilación de la glucosa para producir 6-fosfato de glucosa más agua, una etapa importante en la degradación de los carbohidratos consumidos en la ingesta diaria.

$$\text{HOCH}_2\text{CH(OH)CH(OH)CH(OH)CH(OH)CHO} \xrightleftharpoons{HOPO_3^{2-}} {}^{-}\text{O}-\text{P(=O)(O}^{-})-\text{OCH}_2\text{CH(OH)CH(OH)CH(OH)CH(OH)CHO} + H_2O \qquad \Delta G^{\circ\prime} = +13.8 \text{ kJ}$$

Glucosa **6-Fosfato de glucosa**

La reacción de la glucosa con $HOPO_3^{2-}$ no ocurre de manera espontánea debido a que es energéticamente desfavorable, con un $\Delta G^{\circ\prime}$ = 13.8 kJ/mol. (El cambio de energía libre estándar para una reacción biológica se denota como $\Delta G^{\circ\prime}$ y se refiere al proceso en el que los reactivos y los productos tienen una concentración 1.0 M en una disolución con pH = 7.) Al mismo tiempo, sin embargo, la reacción del agua con el ATP para producir ADP más $HOPO_3^{2-}$ es muy favorable con $\Delta G°$ = 230.5 kJ/mol. Cuando las dos reacciones se acoplan, la glucosa reacciona con ATP por producir 6-fosfato de glucosa más ADP en una reacción favorable en alrededor de 16.7 kJ/mol. Esto es, el ATP conduce a la reacción de fosforilación de la glucosa.

	Glucosa + ~~$HOPO_3^{2-}$~~ ⟶	6-Fosfato de glucosa + ~~H_2O~~	$\Delta G^{\circ\prime}$ = +13.8 kJ/mol
	ATP + ~~H_2O~~ ⟶	ADP + ~~$HOPO_3^{2-}$~~ + H^+	$\Delta G^{\circ\prime}$ = −30.5 kJ/mol
Neto:	Glucosa + ATP ⟶	6-Fosfato de glucosa + ADP + H^+	$\Delta G^{\circ\prime}$ = −16.7 kJ/mol

Esta capacidad para impulsar reacciones de fosforilación que de otra manera serían desfavorables es lo que hace tan útil al ATP. Los fosfatos resultantes son mucho más reactivos como grupos salientes en las sustituciones y eliminaciones nucleofílicas que los alcoholes correspondientes de los que se derivan y, por lo tanto, es más probable que sean químicamente útiles.

Problema 29.1

Una de las etapas en el metabolismo de las grasas es la reacción del glicerol (1,2,3-propanotriol) con ATP para producir 1-fosfato de glicerol. Escriba la reacción y dibuje la estructura del 1-fosfato de glicerol.

29.2 Catabolismo de triacilgliceroles: el destino del glicerol

La degradación metabólica de los triacilgliceroles comienza con su hidrólisis para producir glicerol más ácidos grasos. La reacción es catalizada por una lipasa, cuyo mecanismo de acción se muestra en la **figura 29.2**. El sitio activo de la enzima contiene una tríada catalítica de ácido aspártico, histidina y residuos de serina, los cuales actúan en cooperación para proveer las catálisis ácidas y básicas necesarias para las etapas individuales. La hidrólisis se logra por dos reacciones de sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo en secuencia, una en la que se une covalentemente un grupo acilo al −OH de la cadena lateral de un residuo de serina en la enzima y una segunda que libera el ácido graso de la enzima.

1 El sitio activo de la enzima contiene un ácido aspártico, una histidina y una serina. Primero, la histidina actúa como una base para desprotonar el grupo –OH de la serina, con el carboxilato cargado negativamente del ácido aspártico estabilizando el catión cercano de la histidina. Se adiciona la serina al grupo carbonilo del triacilglicerol, lo que produce un intermediario tetraédrico.

2 Este intermediario tetraédrico expulsa como grupo saliente un diacilglicerol en una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo, lo que da una acil enzima. El diacilglicerol es protonado por el catión histidina.

3 La histidina desprotona una molécula de agua, la cual se adiciona al grupo acilo. Se forma de nuevo un intermediario tetraédrico y el catión histidina es estabilizado otra vez por el carboxilato cercano.

4 El intermediario tetraédrico expulsa como grupo saliente la serina en una segunda reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo, lo que produce un ácido graso libre. La serina acepta un protón de la histidina y ahora la enzima ha regresado a su estructura inicial.

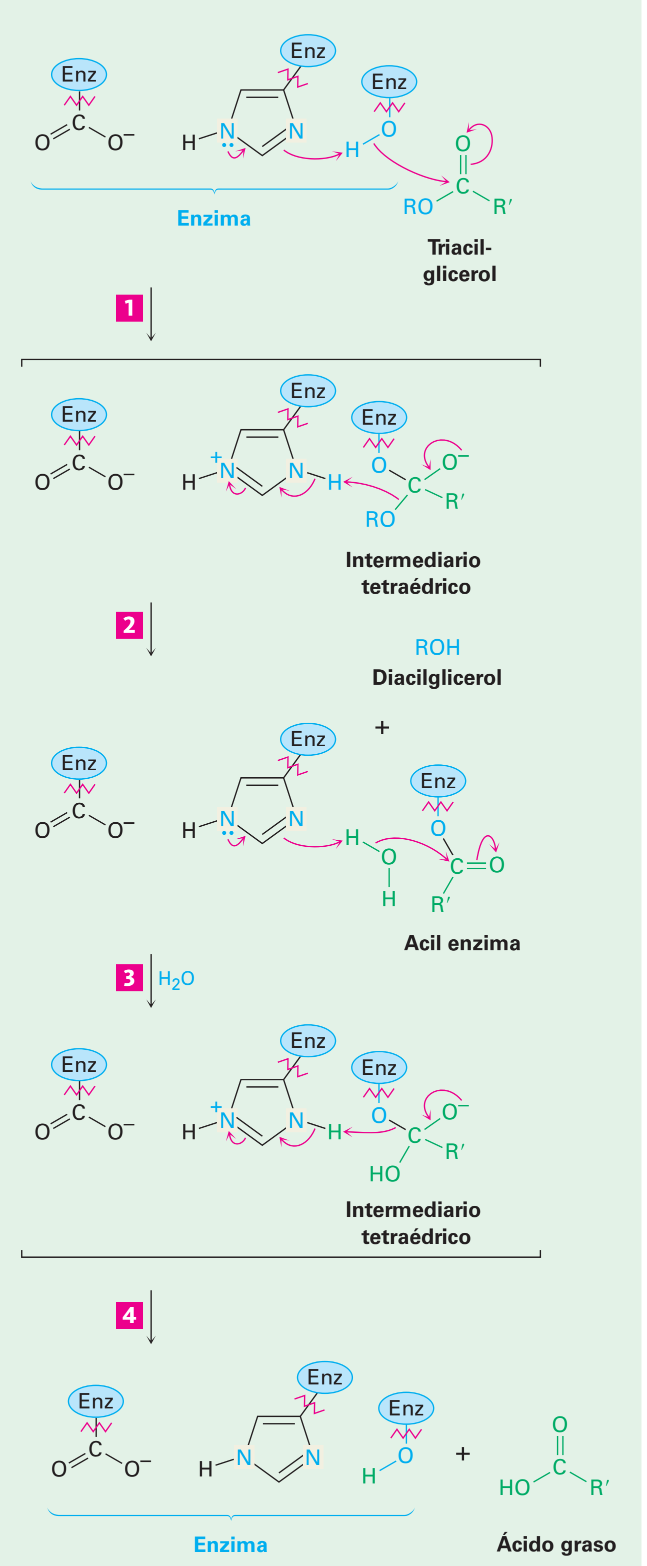


Figura 29.2 | **MECANISMO**

Mecanismo de acción de la lipasa. El sitio activo de la enzima contiene una tríada catalítica de ácido aspártico, histidina y serina, los cuales reaccionan cooperativamente para realizar dos reacciones de sustitución nucleofílica en el grupo acilo. Los pasos individuales se explican en el texto.

Pasos 1–2 de la figura 29.2: formación de la acil enzima En el paso de la primera sustitución nucleofílica en el grupo acilo —la reacción del triacilglicerol con la serina en el sitio activo para dar una acil enzima— comienza con la desprotonación del alcohol de la serina por la histidina para formar el ion alcóxido fuertemente nucleofílico. Esta transferencia de protón la facilita un anión carboxilato en la cadena lateral cercana de ácido aspártico, el cual hace más básica a la histidina y estabiliza al catión histidina resultante a través de interacciones electrostáticas. La serina desprotonada se adiciona al grupo carbonilo de un triacilglicerol para dar un intermediario tetraédrico.

El intermediario tetraédrico expulsa como grupo saliente un diacilglicerol y produce una acil enzima. El paso es catalizado por una transferencia de protón de la histidina para hacer al grupo saliente un alcohol neutro.

Enzima

Triacil-glicerol

Intermediario tetraédrico

Acil enzima

+ ROH Diacil-glicerol

Pasos 3–4 de la figura 29.2: hidrólisis En el paso de la segunda sustitución nucleofílica en el grupo acilo se hidroliza la acil enzima y se obtiene el ácido graso libre por un mecanismo análogo al de los primeros dos pasos. El agua es desprotonada por la histidina para dar un ion hidróxido, el cual se adiciona al grupo acilo unido a la enzima. El intermediario tetraédrico expulsa como grupo saliente el residuo neutro de serina, lo que libera al ácido graso y regresa a la enzima a su forma activa.

Acil enzima

Intermediario tetraédrico

Enzima

Ácido graso

Los ácidos grasos liberados en la hidrólisis del triacilglicerol son transportados a la mitocondria y se degradan a acetil CoA, mientras que el glicerol es llevado al hígado para un metabolismo posterior. En el hígado, primero se fosforiliza el glicerol por la reacción con ATP y luego es oxidado por NAD^+. El fosfato de dihidroxiacetona (DHAP), que resulta entra en la ruta de glucólisis de los carbohidratos. En la **sección 29.5** discutiremos con más detalle esta ruta de los carbohidratos.

pro S

pro R

ATP ADP

NAD^+ $NADH/H^+$

Glicerol

sn-3-Fosfato de glicerol

Fosfato de dihidroxiacetona (DHAP)

Usted puede notar que el C2 del glicerol es un centro proquiral **(sección 5.11)** con dos "ramas" idénticas. Como es típico para las reacciones catalizadas por una enzima, la fosforilación del glicerol es selectiva. Únicamente la rama *pro-R* experimenta la reacción, aunque esto no puede predecirse con anticipación.

También observe que el producto de fosforilación se nombra *sn* 3-fosfato de glicerol, donde el prefijo *sn*- significa "numeración estereoespecífica". En esta convención, la molécula se dibuja en una proyección de Fischer con el grupo −OH en C2 apuntando hacia la izquierda y los átomos de carbono del glicerol se numeran comenzando por la parte superior.

29.3 Catabolismo de triacilgliceroles: β-oxidación

Los ácidos grasos que resultan de la hidrólisis del triacilglicerol son transformados en tioésteres con una coenzima A y después se catabolizan por una secuencia de reacciones repetitiva de cuatro pasos llamada **ruta de β-oxidación**, mostrada en la **figura 29.3**. Cada vuelta a lo largo de la ruta resulta en la ruptura de un grupo acetilo del final de la cadena de un ácido graso, hasta que finalmente se degrada la molécula completa. Como veremos en la **sección 29.7**, a medida que se produce cada grupo acetilo, éste entra al ciclo del ácido cítrico y se degrada posteriormente a CO_2.

Figura 29.3 | **MECANISMO**

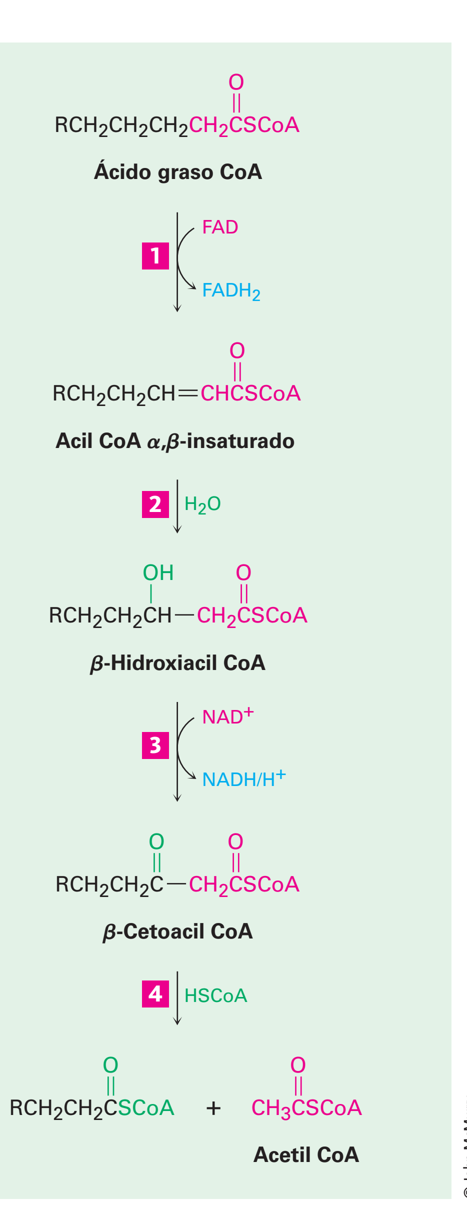
Los cuatro pasos de la ruta de β-oxidación, que resulta en la ruptura de un grupo acetilo del final de la cadena de un ácido graso. El paso clave del acortamiento de la cadena es una reacción retro-Claisen de un β-ceto tioéster. Los pasos individuales se explican en el texto.

1 Se forma un enlace doble conjugado por la eliminación de los hidrógenos de C2 y C3 por la coenzima dinucleótido de flavina adenina (FAD).

2 La adición nucleofílica conjugada de agua al enlace doble da una β-hidroxiacil CoA.

3 El alcohol es oxidado por NAD^+ para dar un β-ceto tioéster.

4 Ocurre la adición nucleofílica de la coenzima A al grupo ceto, seguida por una reacción de condensación retro-Claisen. Los productos son acetil CoA y una acil CoA grasa de cadena más corta.



Paso 1 de la figura 29.3: introducción de un enlace doble La ruta de β-oxidación comienza cuando dos átomos de hidrógeno se eliminan de C2 y C3 de la acil CoA grasa por una enzima de la familia de acil CoA deshidrogenasas para producir una acil CoA α,β-insaturada. Este tipo de oxidación, la introducción de un enlace doble conjugado en un compuesto carbonílico, ocurre frecuentemente en las rutas bioquímicas y por lo general involucra a la coenzima dinucleótido de flavina adenina (FAD). El subproducto es $FADH_2$ reducida.

Adenina

Ribitol

Ribosa

Flavina

FAD
[Dinucleótido de flavina adenina]

$FADH_2$

Con frecuencia, los mecanismos de las reacciones catalizadas por FAD son difíciles de establecer debido a que las coenzimas flavina pueden operar por rutas de dos electrones (polar) y de un electrón (radical). Como resultado, los estudios extensivos de la familia de las acil CoA deshidrogenasas no han proveído una imagen clara de cómo funcionan estas enzimas. Lo que se conoce es que: (1) el primer paso es la sustracción del hidrógeno ácido *pro-R* de la posición α de la acil CoA para dar un ion enolato tioéster. Los puentes de hidrógeno entre el grupo carbonilo de acilo y los grupos hidroxilos del ribitol de la FAD aumentan la acidez del grupo acilo. (2) El hidrógeno *pro-R* en la posición β es transferido a la FAD. (3) La acil CoA α,β-insaturada que resulta tiene un enlace doble trans.

Ribitol
pro-R
pro-R
trans

Enolato del tioéster

Un mecanismo propuesto es que la reacción puede suceder por una adición conjugada nucleofílica de hidruro, análoga a la que ocurre durante las oxidaciones de alcoholes con NAD^+. Los electrones en el ion enolato podrían expulsar un ion hidruro β, el cual podría adicionarse al nitrógeno N5 en el FAD. La protonación del intermediario en N1 daría el producto.

Paso 2 de la figura 29.3: adición conjugada de agua La acil CoA α,β-insaturada producida en el paso 1 reacciona con agua por una ruta de adición conjugada **(sección 19.13)** para producir una β-hidroxiacil CoA en un proceso catalizado por enoil CoA hidratasa. Se adiciona agua como nucleófilo al carbono β del enlace doble, lo que produce un ion enolato tioéster intermediario que es protonado en la posición α.

(3*S*)-Hidroxiacil CoA

Paso 3 de la figura 29.3: oxidación del alcohol La β-hidroxiacil CoA del paso 2 se oxida a una β-cetoacil CoA en una reacción catalizada por una enzima de la familia de L-3-hidroxiacil CoA deshidrogenasas, la cual difiere en la especificidad del sustrato

de acuerdo con la longitud de la cadena del grupo acilo. Como en la oxidación del *sn*-3 fosfato de glicerol a fosfato de dihidroxiacetona mencionada al final de la **sección 29.2**, esta oxidación del alcohol requiere NAD^+ como coenzima y genera como subproducto $NADH/H^+$ reducida. La desprotonación del grupo hidroxilo se lleva a cabo por un residuo de histidina en el sitio activo.

NAD+
NADH
Enz
Enz
NH2
NH2
H
H H
O
O
+
H—N
N
H—O H
O
O O
R
SCoA
R
SCoA
Enzima
β-Hidroxiacil CoA
β-Cetoacil CoA

Paso 4 de la figura 29.3: ruptura de la cadena La acetil CoA se separa de la cadena en el paso final de la β-oxidación, dejando una acil CoA que es dos átomos de carbono más corta que la original. La reacción es catalizada por la β-cetoacil CoA tiolasa y es mecanísticamente la inversa de una reacción de condensación de Claisen **(sección 23.7)**. En términos más precisos, una condensación de Claisen une dos ésteres para formar un β-ceto éster como producto. En la dirección inversa una reacción retro-Claisen separa un β-ceto éster (o β-ceto tioéster en este caso) para formar dos ésteres (o dos tioésteres).

O
C
C
OR
(SR)
H H
+
O
H
C
C
OR
(SR)
H
Claisen
Retro-Claisen
O O
C C
C C
OR
(SR)
H H H
+
H—OR
(H—SR)

La reacción retro-Claisen ocurre por la adición nucleofílica de un grupo −SH de la cisteína en la enzima al grupo ceto de la β-cetoacil CoA para producir un ion alcóxido como intermediario. Sigue la ruptura del enlace C2-C3, con la expulsión de un ion enolato de la acetil CoA que es protonado de inmediato. El grupo acilo unido a la enzima experimenta luego una sustitución nucleofílica en el grupo acilo por la reacción

con una molécula de la coenzima A. La acil CoA de cadena más corta que resulta entra a otro ciclo de la ruta de β-oxidación para una degradación posterior.

β-Cetoacil CoA

CoASH

Acetil CoA

Acil CoA de cadena más corta

Observe el catabolismo del ácido mirístico mostrado en la **figura 29.4** para ver los resultados globales de la ruta de β-oxidación. La primera vuelta convierte la miristoil CoA de 14 carbonos en la lauroil CoA de 12 carbonos más acetil CoA, la segunda vuelta convierte la lauroil CoA en la caproil CoA de 10 carbonos más acetil CoA, la tercera vuelta convierte la caproil CoA en la capriloil CoA de 8 carbonos y así sucesivamente. Nótese que la última vuelta produce *dos* moléculas de acetil CoA debido a que el precursor tiene cuatro carbonos.

$CH_3CH_2-CH_2CH_2-CH_2CH_2-CH_2CH_2-CH_2CH_2-CH_2CH_2-CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}SCoA$

Miristoil CoA

$\downarrow$ β-Oxidación (vuelta 1)

$CH_3CH_2-CH_2CH_2-CH_2CH_2-CH_2CH_2-CH_2CH_2-CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}SCoA + CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}SCoA$

Lauroil CoA

$\downarrow$ β-Oxidación (vuelta 2)

$CH_3CH_2-CH_2CH_2-CH_2CH_2-CH_2CH_2-CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}SCoA + CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}SCoA$

Caproil CoA

$\downarrow$ β-Oxidación (vuelta 3)

$CH_3CH_2-CH_2CH_2-CH_2CH_2-CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}SCoA + CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}SCoA \longrightarrow C_6 \longrightarrow C_4 \longrightarrow 2\ C_2$

Capriloil CoA

Figura 29.4 El catabolismo del ácido mirístico de 14 carbonos por la ruta de β-oxidación produce siete moléculas de acetil CoA después de seis vueltas.

La mayoría de los ácidos grasos tienen un número par de átomos de carbono, por lo que no queda ninguno después de la β-oxidación. Los ácidos grasos con un número impar de átomos de carbono producen propionil CoA de tres carbonos en la β-oxidación final. La propionil CoA se convierte entonces en succinato por una ruta radical de varios pasos y el succinato entra en el ciclo del ácido cítrico **(sección 29.7)**. Tenga en cuenta que el nombre correcto del grupo propionil de tres carbonos debería ser *propanoílo*, pero los bioquímicos suelen utilizar el nombre no sistemático.

Problema 29.2

Escriba las ecuaciones para las vueltas restantes de la ruta de β-oxidación que siguen a las mostradas en la figura 29.4.

Problema 29.3

¿Cuántas moléculas de acetil CoA se producen por el catabolismo de los ácidos grasos siguientes y cuántas vueltas de la ruta de β-oxidación se necesitan?

(a) Ácido palmítico, $CH_3(CH_2)_{14}CO_2H$

(b) Ácido araquídico, $CH_3(CH_2)_{18}CO_2H$

29.4 Biosíntesis de ácidos grasos

Una de las características más sobresalientes de los ácidos grasos comunes es que tienen un número par de átomos de carbono (tabla 27.1 página 1090). Este número par resulta debido a que todos los ácidos grasos se derivan biosintéticamente de la acetil CoA por la adición secuencial de unidades de dos carbonos a la cadena en crecimiento. A su vez, la acetil CoA se origina principalmente de la degradación metabólica de carbohidratos en la ruta de la glucólisis que veremos en la **sección 29.5**. Por lo tanto, los carbohidratos de la ingesta diaria que son consumidos en exceso a las necesidades inmediatas de energía se convierten en grasas para su almacenamiento.

Como regla general en bioquímica, la ruta anabólica por la que una sustancia se sintetiza no es la inversa de la ruta catabólica por la que la misma sustancia se degrada. Las dos rutas deben diferir en algunos aspectos pero ambas están energéticamente favorecidas; por lo tanto, la ruta de β-oxidación para convertir ácidos grasos en acetil CoA y la biosíntesis de ácidos grasos *a partir de* la acetil CoA están relacionadas, pero no son opuestas exactas. Las diferencias incluyen la identidad del portador del grupo acilo, la estereoquímica del intermediario de la reacción β-hidroxiacil y la identidad de la coenzima redox. La FAD se utiliza para introducir un enlace doble en la β-oxidación, mientras que se utiliza NADPH para reducir el enlace doble en la biosíntesis de ácidos grasos.

En las bacterias, cada paso en la síntesis de ácidos grasos es catalizada por una enzima diferente. Sin embargo, en los vertebrados la síntesis de ácidos grasos es catalizada por un complejo multienzimático grande llamado *sintasa* que contiene dos subunidades idénticas de 2505 aminoácidos cada una y cataliza todos los pasos en la ruta. De hecho, para un ácido graso de 18 carbonos, la sintasa cataliza 42 pasos por separado. En la **figura 29.5** se muestra un resumen de la biosíntesis de ácidos grasos.

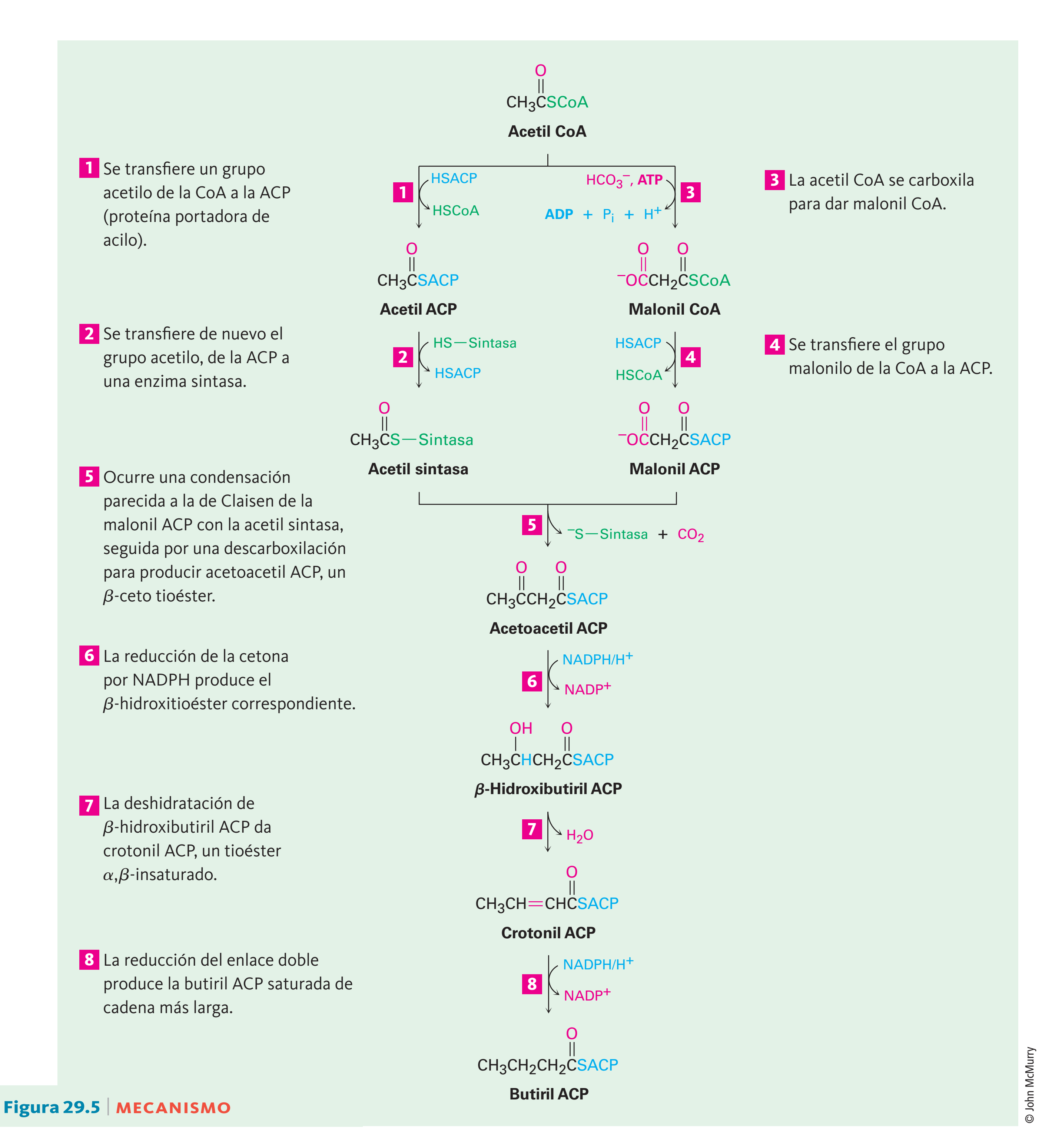


Figura 29.5 | **MECANISMO**

La ruta para la biosíntesis de ácidos grasos a partir de la precursora de dos carbonos acetil CoA. Los pasos individuales se explican en el texto.

Pasos 1–2 de la figura 29.5: transferencia del grupo acilo El material inicial para la biosíntesis de ácidos grasos es la acetil CoA del tioéster, el producto final de la degradación de carbohidratos, como veremos en la **sección 29.6**. La ruta de síntesis comienza con varias *reacciones fundamentales*, las cuales transportan la acetil CoA y la convierten en una especie más reactiva. La primera reacción fundamental es una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo que convierte la acetil CoA en acetil ACP (proteína portadora del grupo acilo).

Nótese que el mecanismo del paso de sustitución nucleofílica en el grupo acilo puede darse en una forma abreviada que ahorra espacio no mostrando explícitamente el intermediario tetraédrico de la reacción. En lugar de eso, se muestra el movimiento electrónico como un camino en forma de corazón alrededor del oxígeno del grupo carbonilo para denotar los dos pasos del mecanismo completo. Por lo común los bioquímicos utilizan este tipo de formato y también lo utilizaremos ocasionalmente en lo que resta del capítulo.

B: H—SACP O H_3C C SCoA → [$^-$O SACP H_3C C SCoA H—A] —HSCoA→ O H_3C C SACP

Intermediario tetraédrico

Mecanismo abreviado

B: H—SACP O H_3C C SCoA H—A —HSCoA→ O H_3C C SACP

En las bacterias, la ACP es una proteína pequeña de 77 residuos que transporta un grupo acilo de una enzima. Sin embargo, en los vertebrados la ACP parece ser un brazo largo en un complejo multienzimático sintasa, cuya función aparente es conducir un grupo acilo de un sitio a otro dentro del complejo. Como en la acetil CoA, el grupo acilo en la acetil ACP está unido por un enlace tioéster al átomo de azufre de la fosfopanteteína. A su vez, la fosfopanteteína está unida a la ACP a través del grupo −OH de la cadena lateral de un residuo de serina en la enzima.

$CH_3C(=O)—SCH_2CH_2NHC(=O)CH_2CH_2NHC(=O)CH(OH)C(CH_3)_2CH_2OP(=O)(O^-)—OCH_2—Ser—ACP$

Fosfopanteteína

Acetil ACP

El paso 2, otra reacción fundamental, involucra otro intercambio de enlaces tioéster por otra sustitución nucleofílica en el grupo acilo y resulta en la formación de un enlace covalente del grupo acetilo con un residuo de cisteína en el complejo sintasa que catalizará el próximo paso de condensación.

Pasos 3–4 de la figura 29.5: carboxilación y transferencia del grupo acilo El tercer paso es una reacción *de carga* en la que la acetil CoA es carboxilada por la reacción con HCO_3^- y ATP para producir malonil CoA más ADP. Este paso requiere la coenzima biotina, la cual está unida al residuo de lisina de la acetil CoA carboxilasa y actúa como un portador de CO_2. La biotina primero reacciona con el ion bicarbonato para dar *N*-carboxibiotina, la cual reacciona luego con el ion enolato de la acetil CoA y transfiere el grupo CO_2. Por lo tanto, la biotina actúa como portador de CO_2, confinándolo en un paso y liberándolo en el otro.

Se piensa que el mecanismo de la reacción de transferencia del CO_2 con acetil CoA para dar malonil CoA involucra al CO_2 como la especie reactiva. Una propuesta es que se favorece la pérdida de CO_2 por la formación de un puente de hidrógeno entre el grupo carbonilo de la *N*-carboxibiotina y un sitio ácido cercano en la enzima. La desprotonación simultánea de la acetil CoA por un sitio básico en la enzima da un ion enolato de tioéster que puede reaccionar con el CO_2 conforme éste se forma **(figura 29.6)**.

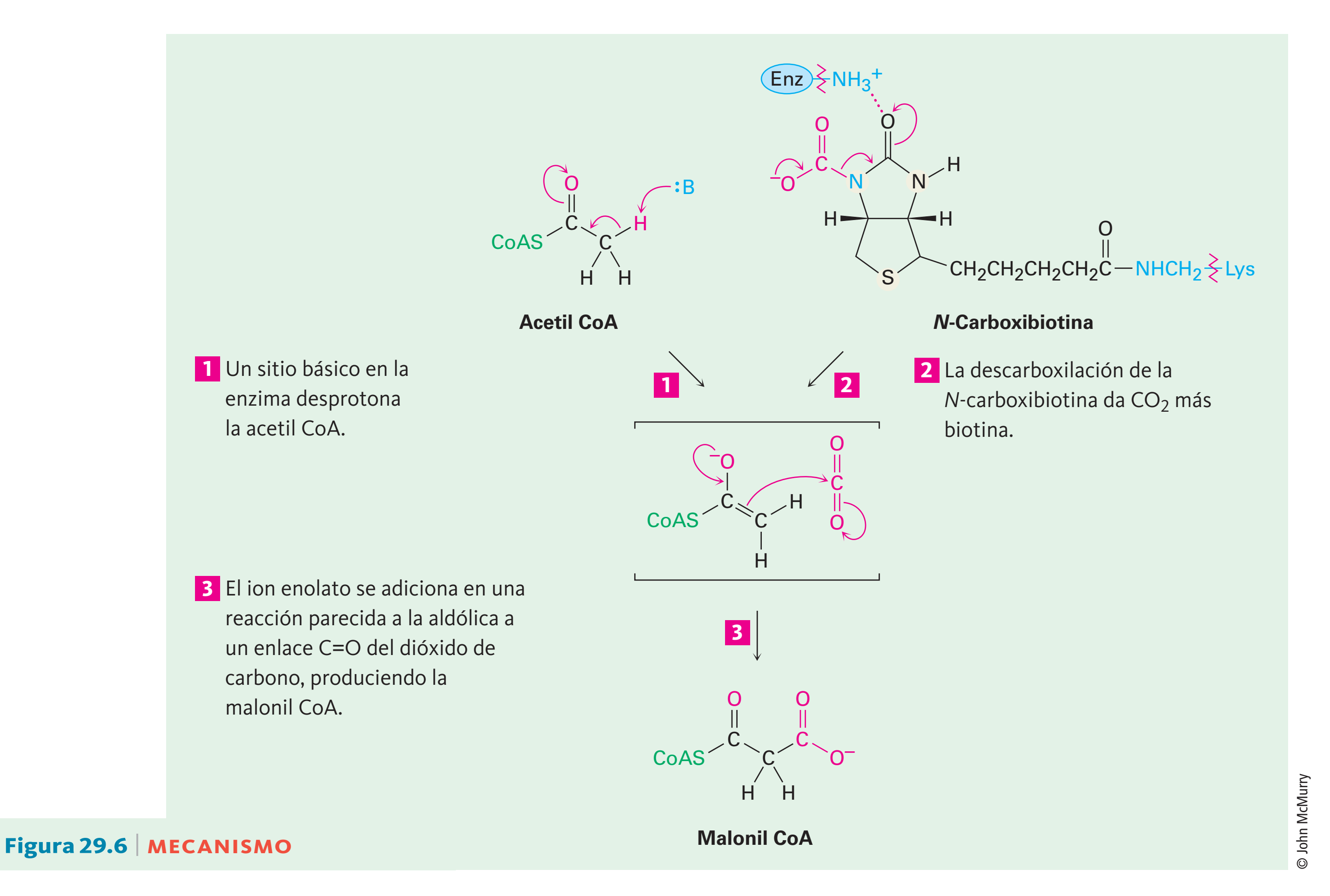


Figura 29.6 | **MECANISMO**

Mecanismo del paso 3 en la figura 29.5, la carboxilación dependiente de la biotina de la acetil CoA para producir malonil CoA.

Siguiendo la formación de la malonil CoA, en el paso 4 ocurre otra reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo para formar malonil ACP más reactiva, por lo que se une el grupo malonil a una rama ACP de la multienzima sintasa. En este punto, los grupos acetilo y malonilo están unidos a la enzima y está todo dispuesto para su condensación.

Paso 5 de la figura 29.5: condensación La reacción clave en la formación de un enlace carbono-carbono que construye la cadena de ácidos grasos ocurre en el paso 5. Este paso es simplemente una condensación de Claisen entre la acetil sintasa como el receptor electrofílico y la malonil ACP como el donador nucleofílico. Se piensa que el mecanismo de la condensación involucra la descarboxilación de la malonil ACP para dar un ion enolato, seguida por la adición nucleofílica inmediata del ion enolato al grupo carbonilo de la acetil sintasa. La degradación del intermediario tetraédrico da el producto de condensación de cuatro carbonos acetoacetil ACP y libera el sitio de unión de la sintasa para unirse al grupo acilo de la cadena más larga al final de la secuencia.

Pasos 6–8 de la figura 29.5: reducción y deshidratación El grupo carbonilo de la cetona en la acetoacetil ACP es reducido al alcohol β-hidroxibutiril ACP por la β-ceto tioéster reductasa y NADPH, una coenzima reductora estrechamente relacionada con NADH. La estereoquímica *R* es la que se presenta en el centro quiral recién formado en el β-hidroxitioéster producido. (Nótese que el nombre sistemático del grupo butirilo es *butanoilo*.)

La posterior deshidratación del β-hidroxibutiril ACP por una reacción E1Bc en el paso 7 produce *trans*-crotonil ACP; y el enlace doble carbono-carbono de la crotonil ACP es reducido por el NADPH en el paso 8 para producir butiril ACP. La reducción del enlace doble ocurre por la adición nucleofílica conjugada de un ion hidruro del NADPH al carbono β del *trans*-crotonil ACP. En los vertebrados, la reducción ocurre por una adición *sin* global, pero otros organismos realizan una química similar con una estereoquímica diferente.

NADPH

Crotonil ACP

Butiril ACP

El efecto neto de los ocho pasos en la ruta de la biosíntesis de ácidos grasos es tomar dos grupos acetilo de dos carbonos y combinarlos en un grupo butirilo de cuatro carbonos. Otra condensación del grupo butirilo con otro malonil ACP produce una unidad de seis carbonos y otras repeticiones de la ruta adicionan cada vez dos átomos de carbono más a la cadena hasta que se alcanza la palmitoil ACP de 16 carbonos.

$$CH_3CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}SACP \xrightarrow[HSACP]{HS-Sintasa} CH_3CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}S-Sintasa \Longrightarrow CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}SACP$$

$$\Longrightarrow CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}SACP$$

Palmitoil ACP

El alargamiento subsecuente de la cadena del ácido palmítico ocurre por reacciones similares a las recién descritas, pero la CoA es el grupo transportador en lugar de la ACP y se necesitan enzimas separadas para cada paso en lugar de un complejo multienzimático sintasa.

Problema 29.4

Escriba un mecanismo para la reacción de deshidratación de la β-hidroxibutiril ACP para producir crotonil ACP en el paso 7 de la síntesis de ácidos grasos.

Problema 29.5

La evidencia para la función del acetato en la biosíntesis de ácidos grasos proviene de los experimentos de marcaje isotópico. Si un acetato marcado con ^{13}C en el grupo metilo ($^{13}CH_3CO_2H$) fuera incorporado en los ácidos grasos, ¿en qué posiciones en la cadena de ácido graso esperaría que aparezca la marca ^{13}C?

Problema 29.6

¿La reducción de la acetoacetil ACP en el paso 6 ocurre en la cara *Re* o en la cara *Si* de la molécula?

O O
H3C C C SACP
H H
NADPH NADP+
H OH O
H3C C C C SACP
H H

Acetoacetil ACP **β-Hidroxibutiril ACP**

29.5 Catabolismo de carbohidratos: glucólisis

La glucosa es la principal fuente de energía a corto plazo del organismo. Su catabolismo comienza con la **glucólisis**, una serie de 10 reacciones catalizadas por enzimas que degradan la glucosa en dos equivalentes de piruvato, $CH_3COCO_2^-$. En la **figura 29.7** se resumen los pasos de la glucólisis, también llamada *ruta de Embden-Meyerhoff* en honor de sus descubridores.

Figura 29.7 | **MECANISMO**

La ruta de diez pasos de la glucólisis para catabolizar la glucosa a dos moléculas de piruvato. Los pasos individuales se describen en el texto.

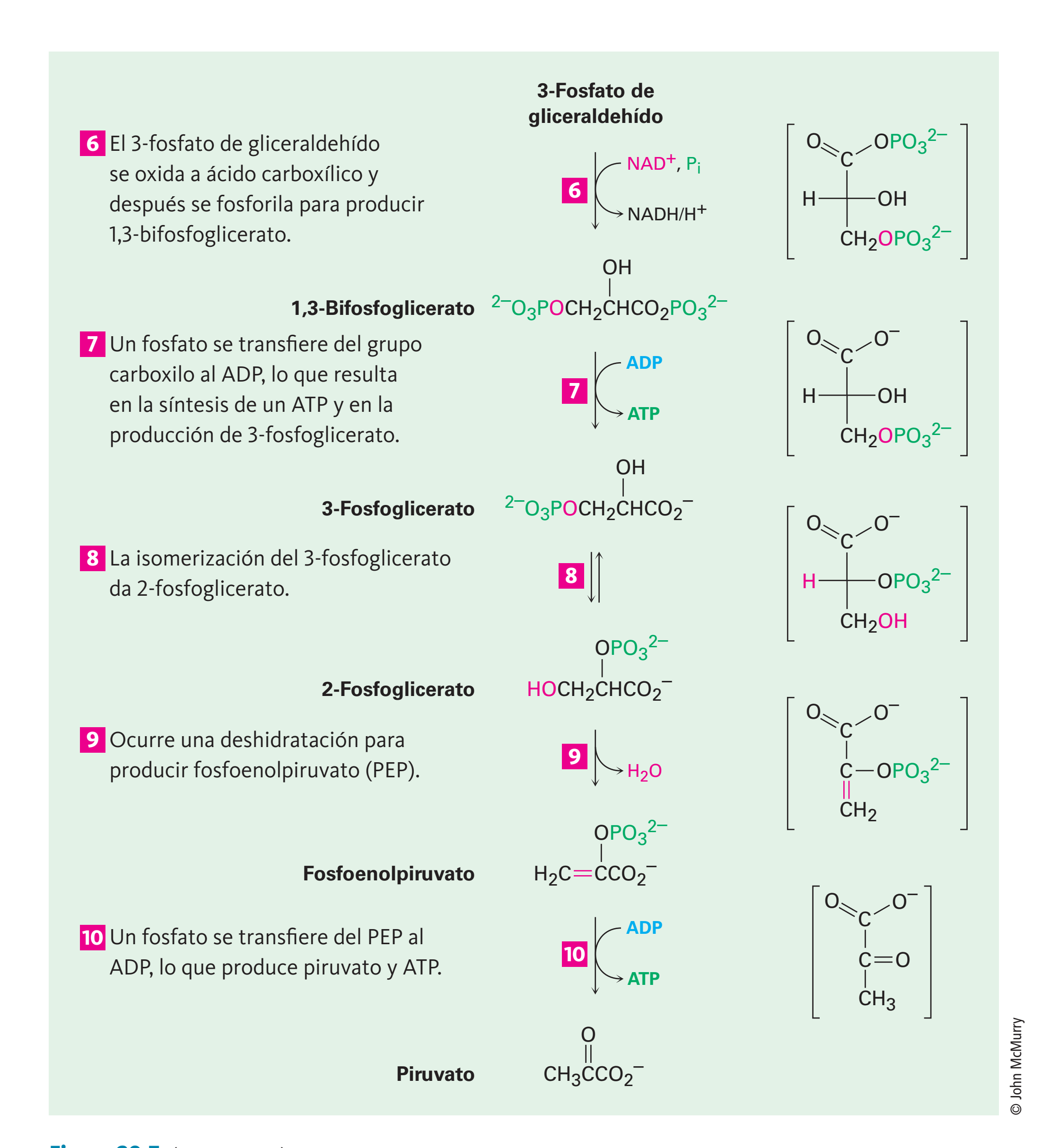


Figura 29.7 (continuación)

Pasos 1–2 de la figura 29.7: fosforilación e isomerización La glucosa, producida por la digestión de los carbohidratos de la ingesta, se fosforila en el grupo hidroxilo en C6 por la reacción con ATP en un proceso catalizado por hexoquinasa. Como notó en la **sección 29.1**, la reacción requiere Mg^{2+} como un cofactor para el complejo con los oxígenos del fosfato cargados negativamente. El 6-fosfato de glucosa que resulta es isomerizado en el paso 2 por la 6-fosfato de glucosa isomerasa para producir 6-fosfato de fructosa. La isomerización tiene lugar por la apertura inicial del anillo hemiacetal

de la glucosa a la forma de cadena abierta, seguida por una tautomerización ceto-enol a cis enodiol, HO−C=C−OH. Pero debido a que la glucosa y la fructosa comparten un enodiol común, la tautomerización posterior a una forma ceto distinta produce fructosa de cadena abierta y la ciclación completa el proceso **(figura 29.8)**.

6-Fosfato de α-glucosa

Enediol

6-Fosfato de α-fructosa

Figura 29.8 Mecanismo del paso **2** en la glucólisis, la isomerización de la 6-fosfato de glucosa a la 6-fosfato de fructosa.

Paso 3 de la figura 29.7: fosforilación En el paso 3 el 6-fosfato de fructosa se convierte en 1,6-bifosfato de fructosa (FBP) por una reacción catalizada por fosfofructoquinasa con ATP (recuerde que el prefijo *bi-* significa dos). El mecanismo es similar al del paso 1, con el ion Mg^{2+} requerido de nuevo como cofactor. Curiosamente, el producto del paso 2 es el anómero α del 6-fosfato de fructosa, pero es el anómero β el que se fosforila en el paso 3, lo que implica que los dos anómeros se equilibran rápidamente a través de la forma de cadena abierta. El resultado del paso 3 es una molécula lista para separarse en los dos intermediarios de tres carbonos que al final se convertirán en las dos moléculas de piruvato.

6-Fosfato de α-fructosa ⇌ 6-Fosfato de β-fructosa —(ATP → ADP)→ 1,6-Bifosfato (FBP) de β-fructosa

Paso 4 de la figura 29.7: ruptura En el paso 4 el 1,6-bifosfato de fructosa se rompe en dos sustancias de tres carbonos, fosfato de dihidroxiacetona (DHAP) y 3-fosfato de gliceraldehído (GAP). Se rompe el enlace entre C3 y C4 del 1,6-bifosfato de fructosa y se forma un grupo C=O en C4. Mecanísticamente, la ruptura es la inversa de una reacción aldólica **(sección 23.1)** y es catalizada por una aldolasa. Una reacción aldólica directa une dos aldehídos o cetonas para dar un compuesto β-hidroxicarbonílico, mientras una reacción retroaldólica como la que ocurre aquí rompe un compuesto β-hidroxicarbonílico en dos aldehídos o cetonas.

1,6-Bifosfato de fructosa ⇌ 3-Fosfato de gliceraldehído + Fosfato de dihidroxiacetona (DHAP)

Los organismos utilizan dos clases de aldolasas para la catálisis de la reacción retroaldólica. En los hongos, algas y algunas bacterias la reacción retroaldólica es catalizada por aldolasas de clase II, las cuales funcionan por la coordinación del grupo carbonilo de la fructosa con Zn^{2+} como ácido de Lewis. Sin embargo, en las plantas y los animales la reacción es catalizada por aldolasas clase I y no ocurre en la cetona libre. En lugar de eso, el 1,6-bifosfato de fructosa experimenta una reacción con el grupo $-NH_2$ de la cadena lateral de un residuo de lisina en la aldolasa para producir una imina protonada unida a la enzima **(sección 19.8)**, con frecuencia llamada **base de Schiff** en bioquímica.

Debido a su carga positiva, el ion iminio es un mejor receptor de electrones que un grupo carbonilo de una cetona. Se efectúa una reacción retro-aldólica, lo que da 3-fosfato de gliceraldehído y una enamina, la cual se protona para dar otro ion iminio que se hidroliza para producir fosfato de dihidroxiacetona **(figura 29.9)**.

Figura 29.9 Mecanismo del paso 4 en la figura 29.7, la ruptura del 1,6-bifosfato de fructosa para producir 3-fosfato de gliceraldehído y fosfato de dihidroxiacetona. La reacción se produce a través de un ion iminio formado por la reacción con un residuo de lisina en la enzima.

Paso 5 de la figura 29.7: isomerización En el paso 5 la fosfato dihidroxiacetona es isomerizada por la fosfato triosa isomerasa para formar un segundo equivalente de 3-fosfato de gliceraldehído. Como en la conversión de 6-fosfato de glucosa en 6-fosfato de fructosa en el paso 2, la isomerización ocurre por una tautomería ceto-enol a través de un intermediario común endiol. Una base desprotona el C1 y vuelve a protonar el C2 utilizando el mismo hidrógeno. El resultado neto de los pasos 4 y 5 es la producción de dos moléculas de 3-fosfato de gliceraldehído las cuales pasan hacia el resto de la ruta; por lo tanto, cada uno de los cinco pasos restantes de la glucólisis suceden dos veces por cada molécula de glucosa que entra en el paso 1.

Pasos 6–7 de la figura 29.7: oxidación, fosforilación y desfosforilación En el paso 6 el 3-fosfato de gliceraldehído se oxida y fosforila para dar 1,3-bifosfoglicerato **(figura 29.10)**. La reacción es catalizada por 3-fosfato de gliceraldehído deshidrogenasa y

comienza por la adición nucleofílica del grupo −SH de un residuo de cisteína en la enzima al grupo carbonilo del aldehído para producir un *hemitioacetal*, el análogo de azufre de un hemiacetal. La oxidación del grupo −OH del hemitioacetal por NAD^+ produce un tioéster, el cual reacciona con ion fosfato en una etapa de sustitución nucleofílica en el grupo acilo para producir 1,3-bifosfoglicerato, un anhídrido mixto entre un ácido carboxílico y un ácido fosfórico.

3-Fosfato de gliceraldehído

Hemitioacetal

Tioéster

1,3-Bifosfoglicerato

Figura 29.10 Mecanismo del paso **6** en la figura 29.7, la oxidación y la fosforilación del 3-fosfato de gliceraldehído para dar 1,3-bifosfoglicerato. El proceso ocurre a través de la formación inicial de un hemiacetal que es oxidado a un tioéster y se convierte en un fosfato de acilo.

Como todos los anhídridos **(sección 21.5)**, el anhídrido mixto carboxílico-fosfórico es un sustrato reactivo en las reacciones de sustitución nucleofílica en el grupo acilo (o fosforilo). En el paso 7 ocurre la reacción del 1,3-bifosfoglicerato con ADP por sustitución en el fósforo, lo que resulta en la transferencia de un grupo fosfato al ADP y dando ATP más 3-fosfoglicerato. El proceso es catalizado por fosfoglicerato quinasa y requiere Mg^{2+} como cofactor. Juntos, los pasos 6 y 7 logran la oxidación de un aldehído a un ácido carboxílico.

1,3-Bifosfoglicerato

ADP

3-Fosfoglicerato

Paso 8 de la figura 29.7: isomerización El 3-fosfoglicerato se isomeriza a 2-fosfoglicerato en un paso catalizado por fosfoglicerato mutasa. En las plantas, el 3-fosfoglicerato transfiere el grupo fosforilo de su oxígeno en C3 a un residuo de histidina en la enzima en un paso y acepta de vuelta el mismo grupo fosforilo en el oxígeno en C2 en un segundo paso. Sin embargo, en los animales y en las levaduras la enzima contiene una histidina fosforilada, la cual transfiere su grupo fosforilo al oxígeno en C2 del 3-fosfoglicerato y forma 2,3-bifosfoglicerato como intermediario. La misma histidina acepta un grupo fosforilo del oxígeno en C3 para producir el producto isomerizado más la enzima regenerada. Como se explica en la **sección 29.4**, de vez en cuando vamos a usar un mecanismo abreviado para las reacciones de sustitución nucleofílica en el grupo acilo para ahorrar espacio.

Mecanismo abreviado

3-Fosfoglicerato **2,3-Bifosfoglicerato** **2-Fosfoglicerato**

Pasos 9–10 de la figura 29.7: deshidratación y defosforilación Al igual que la mayor parte de los compuestos β-hidroxicarbonílicos producidos en las reacciones aldólicas, el 2-fosfoglicerato experimenta en el paso 9 una deshidratación rápida por un mecanismo E1Bc **(sección 23.3)**. El proceso es catalizado por una enolasa y el producto es fosfoenolpiruvato, abreviado como PEP. Se asocian dos Mg^{2+} con el 2-fosfoglicerato para neutralizar las cargas negativas.

2-Fosfoglicerato **Fosfoenolpiruvato (PEP)**

En el paso 10 la transferencia del grupo fosforilo al ADP genera ATP y da enolpiruvato, el cual experimenta una tautomerización a piruvato. La reacción es catalizada por

piruvato quinasa y requiere que también esté presente una molécula de 1,6-bifosfato de fructosa, al igual que dos equivalentes de Mg^{2+}. Un ion Mg^{2+} coordina el DPA y el otro aumenta la acidez de una molécula de agua necesaria para la protonación del ion enolato.

Fosfoenol-piruvato (PEP) — ADP — ATP — Enolpiruvato ⇌ Piruvato

El resultado global de la glucólisis puede resumirse por la siguiente ecuación:

$$\text{Glucosa} + 2\,NAD^+ + 2\,P_i + 2\,ADP \longrightarrow 2\,\text{Piruvato} + 2\,NADH + 2\,ATP + 2\,H_2O$$

Problema 29.7

Identifique los dos pasos en la glucólisis en los que se produce ATP.

Problema 29.8

Observe la ruta de la glucólisis completa y haga una lista de los tipos de reacciones orgánicas que ocurren, sustituciones nucleofílicas en el grupo acilo, reacciones aldólicas, reacciones E1Bc y así sucesivamente.

29.6 Conversión de piruvato en acetil CoA

El piruvato, producido por el catabolismo de la glucosa (y por la degradación de varios aminoácidos), puede experimentar varias transformaciones dependiendo de las condiciones y del organismo. En la ausencia de oxígeno, el piruvato puede reducirse por NADH para producir lactato [$CH_3CH(OH)CO_2^-$] o, en la levadura, fermentarse para dar etanol. Sin embargo, en condiciones aeróbicas típicas en los mamíferos, el piruvato se convierte por un proceso llamado *descarboxilación oxidativa* para dar acetil CoA más CO_2. (*Oxidativa* debido a que el estado de oxidación del carbono del grupo carbonilo aumenta del de una cetona al de un tioéster.)

La conversión ocurre a través de una secuencia de varios pasos de reacciones catalizadas por un complejo de enzimas y cofactores llamado *complejo piruvato deshidrogenasa*. Como se esquematiza en la **figura 29.11**, el proceso ocurre en tres pasos, cada uno catalizado por una de las enzimas en el complejo. La acetil CoA, el producto final, actúa como combustible para el paso final del catabolismo, el ciclo del ácido cítrico.

1 La adición nucleofílica del iluro de difosfato de tiamina (TPP) al piruvato da un alcohol como producto de adición.

2 La descarboxilación ocurre en un paso análogo al de la pérdida de CO_2 de un β-ceto ácido, produciendo la enamina del difosfato de hidroxietiltiamina (HETPP).

3 El enlace doble de la enamina ataca a un átomo de azufre de la lipoamida y realiza un desplazamiento parecido al S_N2 del segundo azufre para producir un hemitioacetal.

4 La eliminación del iluro de difosfato de tiamina del hemitioacetal intermediario produce acetil dihidrolipoamida . . .

5 . . . la cual reacciona con la coenzima A en una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo para intercambiar un tioéster por otro y dar acetil CoA más dihidrolipoamida.

Figura 29.11 | **MECANISMO**

Mecanismo de la conversión de piruvato en acetil CoA a través de una secuencia de reacciones de varios pasos que requiere tres enzimas diferentes y cuatro coenzimas distintas. Los pasos individuales se explican en el texto.

Paso 1 de la figura 29.11: adición del difosfato de tiamina La conversión de piruvato en acetil CoA comienza por la reacción de piruvato con difosfato de tiamina, un derivado de la vitamina B1. Formalmente llamado *piro*fosfato de tiamina, por lo general el difosfato de tiamina se abrevia como TPP. La palabra *tiamina* también es correcta y se utiliza con frecuencia.

La característica estructural clave en el difosfato de tiamina es la presencia de un anillo de tiazolio —un heterociclo insaturado de cinco miembros que contiene un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno con carga positiva—. El anillo de tiazolio es débilmente ácido, con un pK_a de aproximadamente 18 para el hidrógeno del anillo entre N y S. Por lo tanto, las bases pueden desprotonar el difosfato de tiamina, lo que conduce a la formación de un iluro muy parecido a los iluros de fosfonio utilizados en las reacciones de Wittig **(sección 19.11)**. Como en la reacción de Wittig, el iluro de TPP es un nucleófilo y se adiciona al grupo carbonilo cetona del piruvato para generar un alcohol como producto de adición.

$pK_a = 18$

Anillo de tiazolio

Difosfato de tiamina (TPP) —:Base→ **Iluro de difosfato de tiamina (cargas adyacentes + y −)**

Piruvato + **Iluro de difosfato de tiamina** ⟶

Paso 2 de la figura 29.11: decarboxilación El producto de adición de TPP, el cual contiene un ion iminio β al anión carboxilato, experimenta una descarboxilación de manera muy similar a la de los β-ceto ácidos en la síntesis del éster acetoacético **(sección 22.7)**. El enlace $C{=}N^+$ del producto de adición del piruvato actúa como el enlace

C=O de un β-ceto ácido al aceptar electrones a medida que el CO_2 sale, lo que da el difosfato de hidroxietiltiamina (HETPP).

Producto de adición de tiamina

Difosfato de hidroxietiltiamina (HETPP)

Paso 3 de la figura 29.11: reacción con lipoamida El difosfato de hidroxietiltiamina es una enamina ($R_2N-C=C$), la cual tiene carácter nucleofílico como todas las enaminas **(sección 23.11)**. Por lo tanto, reacciona con la lipoamida del disulfuro unido a la enzima por ataque nucleofílico en un átomo de azufre, lo que desplaza el segundo azufre en un proceso parecido a uno S_N2.

Ácido lipoico

Lisina

Lipoamida: el ácido lipoico se une a través de un enlace amida a un residuo de lisina en la enzima

HETPP

Lipoamida

Paso 4 de la figura 29.11: eliminación del difosfato de tiamina El producto de la reacción de HETTP con lipoamida es un hemitioacetal, el cual elimina el iluro de difosfato de tiamina. Esta eliminación es la reacción inversa de la adición a la cetona en el paso 1 y genera acetil dihidrolipoamida.

Acetil dihidrolipoamida

Iluro de TPP

Paso 5 de la figura 29.11: transferencia del grupo acilo La acetil dihidrolipoamida, un tioéster, experimenta una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo con la coenzima A para producir acetil CoA más dihidrolipoamida. La dihidrolipoamida vuelve a oxidarse a lipoamida por el FAD **(sección 29.3)** y la $FADH_2$ que resulta a su vez vuelve a oxidarse a FAD por NAD^+, lo que completa el ciclo catalítico.

Problema 29.9

¿Cuáles átomos de carbono en la glucosa terminan como carbonos de $-CH_3$ en la acetil CoA? ¿Cuáles carbonos terminan como CO_2?

29.7 El ciclo del ácido cítrico

Los pasos iniciales del catabolismo resultan en la conversión de grasas y carbohidratos en grupos acetilo que se unen a la coenzima A a través de un enlace tioéster. La acetil CoA entra al siguiente paso del catabolismo —el **ciclo del ácido cítrico**, también llamado *ciclo del ácido tricarboxílico (CAT)*, o *ciclo de Krebs*, en honor de Hans Krebs, quien elucidó su complejidad en 1937—. El resultado global del ciclo es la conversión de un grupo acetilo en dos moléculas de CO_2 más coenzimas reducidas por la secuencia de reacciones de ocho pasos mostrados en la **figura 29.12**.

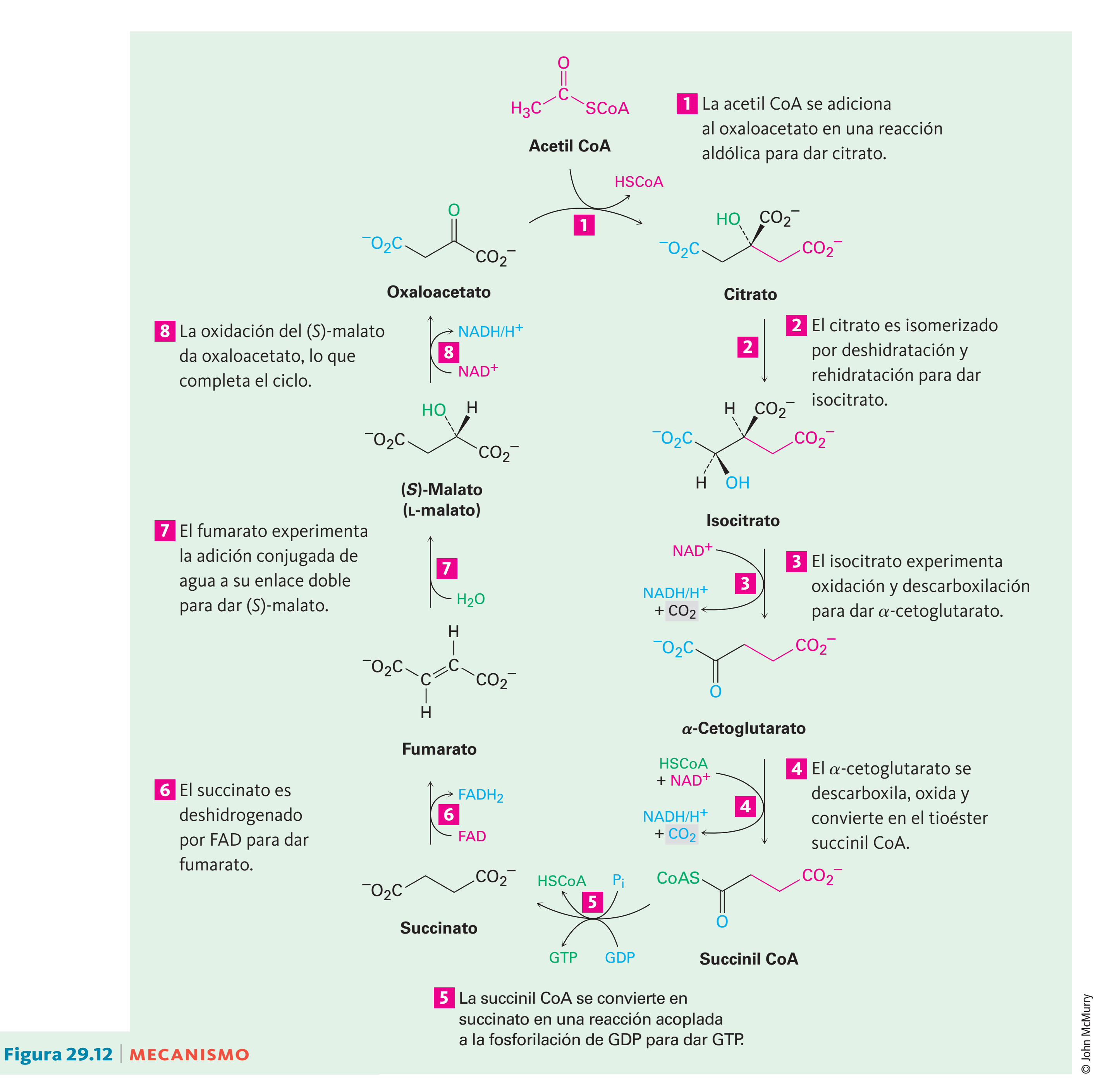


Figura 29.12 | **MECANISMO**

El ciclo del ácido cítrico es una serie de reacciones de ocho pasos que resulta en la conversión del grupo acetilo en dos moléculas de CO_2 más coenzimas reducidas. Los pasos individuales se explican en el texto.

Como su nombre lo sugiere, el *ciclo* del ácido cítrico es una repetición cerrada de reacciones en la que el producto del paso final (oxaloacetato) es un reactivo en el primer paso. Los reactivos se regeneran constantemente y fluyen en forma continua a lo largo del ciclo, el cual funciona mientras estén disponibles las coenzimas oxidantes NAD^+ y FAD. Para satisfacer esta condición, las coenzimas reducidas NADH y $FADH_2$ deben volver a oxidarse mediante la cadena de transporte de electrones, la cual a su vez depende del oxígeno como el receptor final de los electrones. Por lo tanto, el ciclo depende de la disponibilidad de oxígeno y de la operación de la cadena de transporte de electrones.

Paso 1 de la figura 29.12: Adición al oxaloacetato La acetil CoA entra al ciclo del ácido cítrico en el paso 1 por la adición nucleofílica al grupo carbonilo del oxaloacetato para dar (*S*)-citril CoA. La adición es una reacción aldólica y es catalizada por la citrato sintasa, como se explicó en la **sección 26.11**. La (*S*)-citril CoA se hidroliza a citrato por una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo típica, catalizada por la misma enzima citrato sintasa.

Observe que el carbono unido al hidroxilo del citrato es un centro proquiral y contiene dos "ramas" idénticas. Debido a que la reacción aldólica inicial de la acetil CoA al oxaloacetato ocurre específicamente desde la cara *Si* del grupo carbonilo de la cetona, la rama *pro-S* del citrato se deriva de la acetil CoA y la rama *pro-R* se deriva del oxaloacetato.

Paso 2 de la figura 29.12: isomerización Después, el citrato, un alcohol terciario proquiral, se convierte en su isómero, (2*R*,3*S*)-isocitrato, un alcohol secundario quiral. La isomerización ocurre en dos pasos, los cuales son catalizados por la misma enzima aconitasa. El paso inicial es una deshidratación E1Bc de un β-hidroxiácido para dar *cis*-aconitato, el mismo tipo de reacción que ocurre en el paso 9 de la glucólisis (figura 29.7 en la página 1175). El segundo paso es una adición nucleofílica conjugada de agua al enlace C=C **(sección 19.13)**. La deshidratación del citrato sucede específicamente

en la rama *pro-R* —derivada del oxaloacetato— en lugar de en la rama *pro-S* derivada de la acetil CoA.

Pro R *Pro S*

Citrato **cis-Aconitato** **(2R,3S)-Isocitrato**

Paso 3 de la figura 29.12: oxidación y descarboxilación En el paso 3 el (2*R*,3*S*)-isocitrato, un alcohol secundario, es oxidado por NAD^+ para dar la cetona oxalsuccinato, la cual pierde CO_2 para dar α-cetoglutarato. Catalizada por la isocitrato deshidrogenasa, la descarboxilación es una reacción típica de un β-ceto ácido, al igual que la síntesis del éster acetoacético **(sección 22.7)**. La enzima requiere un catión divalente como cofactor para polarizar el grupo carbonilo de la cetona y convertirlo en un mejor receptor de electrones.

(2R,3S)-Isocitrato **Oxalosuccinato**

α-Cetoglutarato

Paso 4 de la figura 29.12: descarboxilación oxidativa La transformación del α-cetoglutarato en succinil CoA en el paso 4 es un proceso en varios pasos tal como la transformación de piruvato en acetil CoA que vimos en la figura 29.11 en la página 1182. En ambos casos, un α-ceto ácido pierde CO_2 y se oxida a un tioéster en una serie de pasos catalizados por un complejo deshidrogenasa multienzimático. Como en la conversión de piruvato en acetil CoA, la reacción involucra una reacción de adición nucleofílica inicial del iluro de difosfato de tiamina al α-cetoglutarato, seguida por la descarboxilación, la reacción con lipoamida, la eliminación del iluro de TPP y finalmente una transesterificación del tioéster dihidrolipoamida con la coenzima A dando como resultado succinil CoA.

α-Cetoglutarato **Succinil CoA**

Paso 5 de la figura 29.12: ruptura de la acil CoA En el paso 5 la succinil CoA se convierte en succinato. La reacción es catalizada por la succinil CoA sintetasa y está acoplada con la fosforilación del difosfato de guanosina (GDP) para dar trifosfato de guanosina (GTP). La transformación global es similar a la de los pasos 6 a 8 en la glucólisis (figura 29.7), en la que un tioéster se convierte en un fosfato de acilo y se transfiere un grupo fosfato al ADP. El resultado global es una “hidrólisis” del grupo tioéster sin intervención de agua.

Mecanismo abreviado

$HOPO_3^{2-}$ + CoAS–CO–CH_2CH_2–CO_2^- (Succinil CoA) ⟶ Fosfato de acilo ⟶ Succinato + GTP (con Enz, B:, A–H, GDP)

Paso 6 de la figura 29.12: deshidrogenación En el paso 6 el succinato es deshidrogenado por la succinato dehidrogenasa dependiente de FAD para dar fumarato. El proceso es análogo al que ocurre durante la ruta de β-oxidación del catabolismo de ácidos grasos **(sección 29.3)**. La reacción es estereoespecífica, por lo que elimina el hidrógeno *pro-S* de un carbono y el hidrógeno *pro-R* del otro.

Succinato —(Enz-FAD → Enz-$FADH_2$)→ Fumarato

Pasos 7–8 de la figura 29.12: hidratación y oxidación Los dos pasos finales en el ciclo del ácido cítrico son la adición nucleofílica conjugada de agua al fumarato para producir (*S*)-malato y la oxidación del (*S*)-malato por NAD^+ para dar oxaloacetato. La adición es catalizada por la fumarasa y es mecanísticamente similar a la adición de agua al *cis*-aconitato en el paso 2. La reacción ocurre a través de un ion enolato como

intermediario, el cual es protonado en el lado opuesto al OH, lo que conduce a una adición anti únicamente.

Fumarato

(*S*)-Malato

El paso final es la oxidación del (*S*)-malato por NAD^+ para dar oxaloacetato, una reacción catalizada por la malato deshidrogenasa. Ahora el ciclo del ácido cítrico ha regresado a su punto inicial, listo para comenzar de nuevo. El resultado global del ciclo es:

$$\text{Acetil CoA} + 3\,NAD^+ + FAD + GDP + P_i + 2\,H_2O \longrightarrow 2\,CO_2 + HSCoA + 3\,NADH + 2\,H^+ + FADH_2 + GTP$$

Acetil CoA

Problema 29.10

¿Cuáles de las sustancias en el ciclo del ácido cítrico son ácidos tricarboxílicos, por lo que le dan al ciclo su nombre alternativo?

Problema 29.11

Escriba mecanismos para el paso 2 del ciclo del ácido cítrico, la deshidratación del citrato y la adición de agua al aconitato.

Problema 29.12

¿Es *pro-R* o *pro-S* el hidrógeno eliminado del citrato durante la deshidratación en el paso 2 del ciclo del ácido cítrico? ¿La reacción de eliminación ocurre con geometría sin o anti?

Citrato $\xrightarrow{-H_2O}$ *cis*-Aconitato

29.8 Biosíntesis de carbohidratos: gluconeogénesis

La glucosa es el combustible principal del organismo cuando el alimento es abundante, pero cuando se realiza ejercicio rápido o prolongado, pueden agotarse las reservas de glucosa. La mayor parte de los tejidos comienzan a metabolizar las grasas como su fuente principal de acetil CoA, pero el cerebro es diferente, porque depende casi por completo de la glucosa como combustible y necesita recibir un suministro continuo en la sangre. Cuando falla el suministro de glucosa aun por un periodo breve, puede ocurrir un daño irreversible. Por lo tanto, es crucial una ruta para la síntesis de glucosa a partir de precursores sencillos.

Los organismos superiores no son capaces de sintetizar glucosa a partir de acetil CoA pero en lugar de eso deben utilizar uno de los precursores de tres carbonos: lactato, glicerol o alanina, los cuales se convierten fácilmente en piruvato.

(*S*)-Lactato **Alanina** **Glicerol**

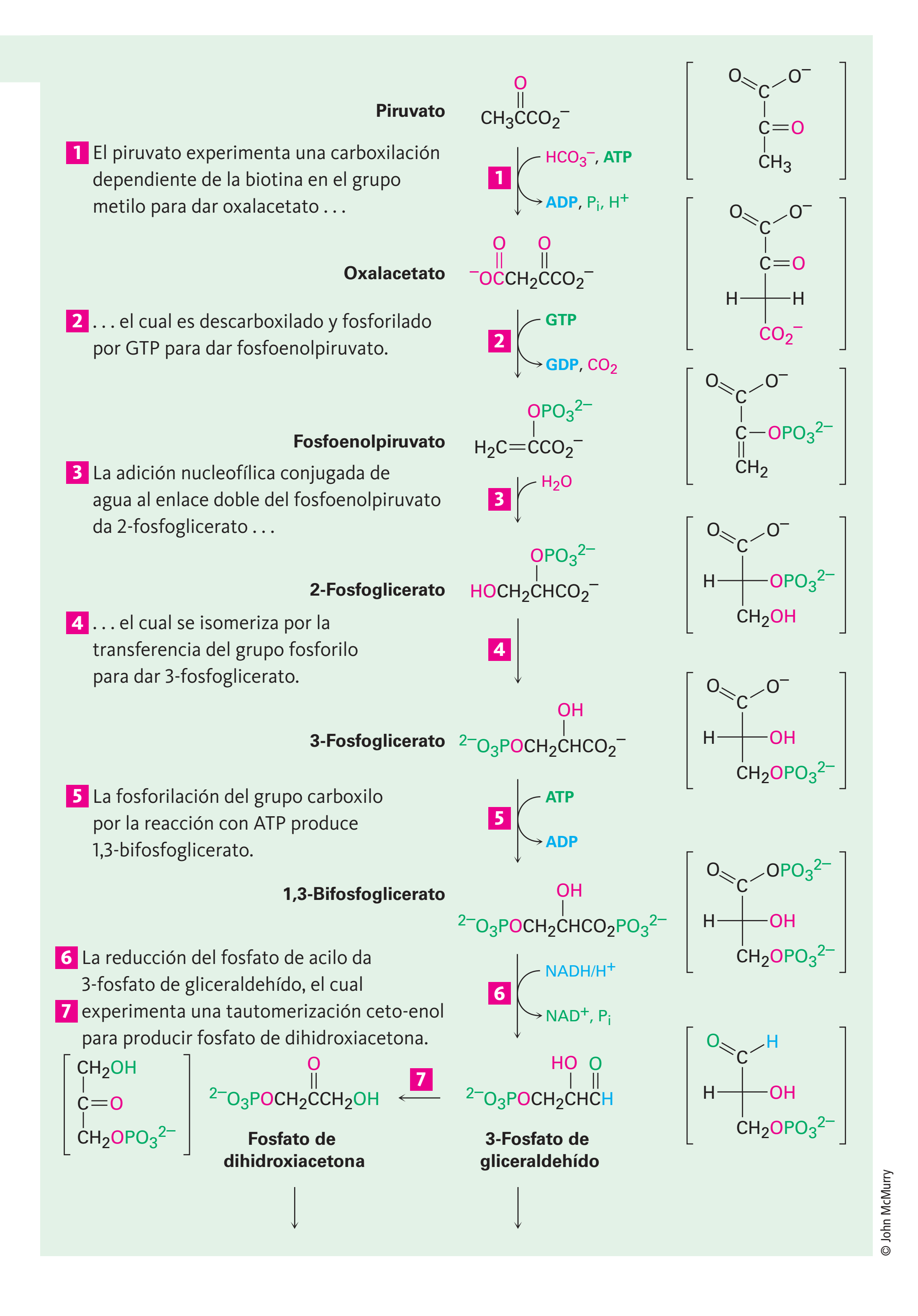
Gluconeogénesis

Piruvato **Glucosa**

El piruvato se vuelve el punto de partida de la **gluconeogénesis**, la ruta biosintética de 11 pasos por la cual los organismos preparan glucosa **(figura 29.13)**. Sin embargo, la ruta de la gluconeogénesis por la cual se prepara glucosa no es la inversa de la ruta de la glucólisis por la cual se degrada. Como con las rutas catabólica y anabólica para los ácidos grasos **(secciones 29.3 y 29.4)**, las rutas catabólica y anabólica de los carbohidratos difieren en algunos detalles para que ambas sean energéticamente favorables.

Figura 29.13 | **MECANISMO**

La ruta de la gluconeogénesis para la biosíntesis de glucosa a partir de piruvato. Los pasos individuales se explican en el texto.



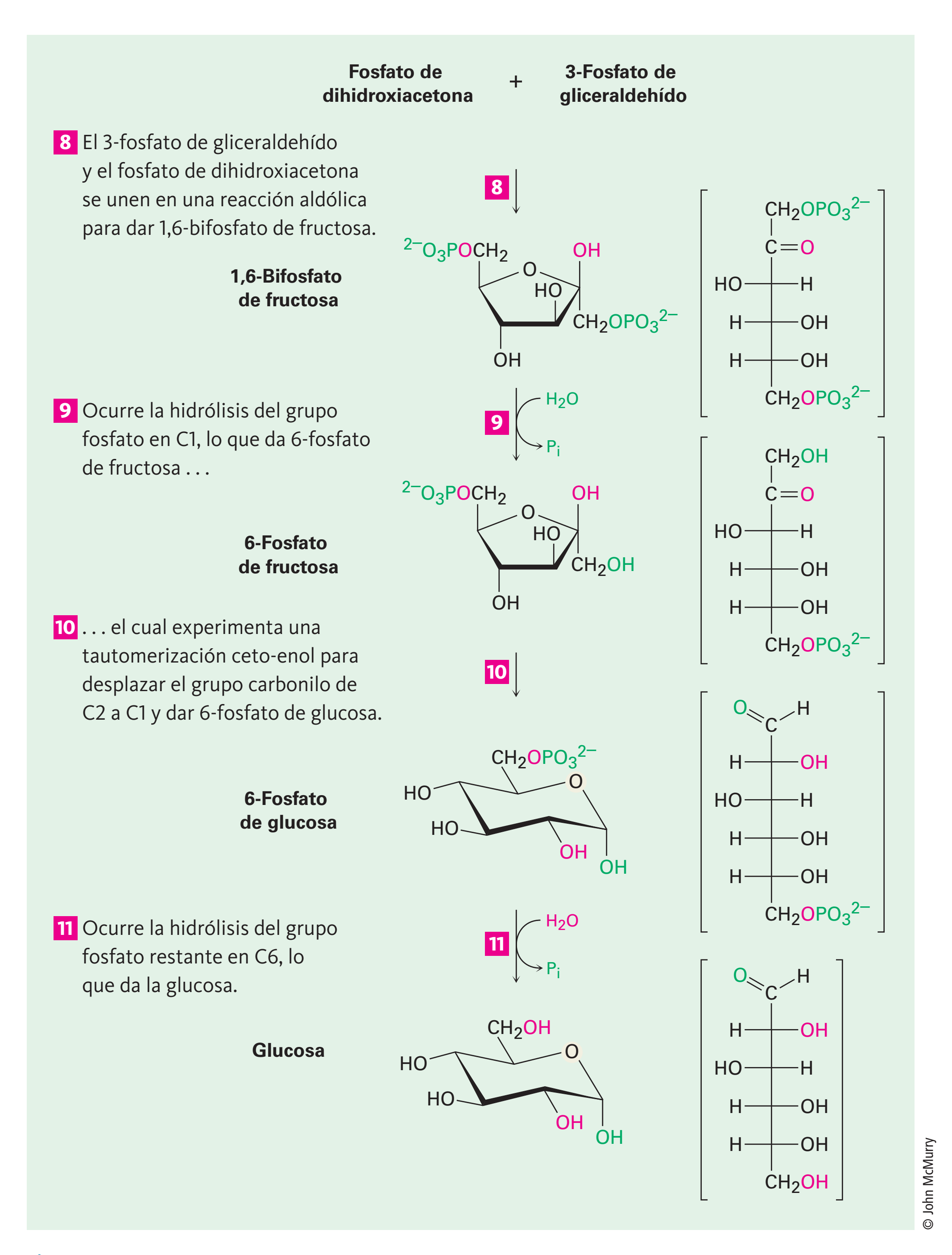


Figura 29.13 (continuación)

Paso 1 de la figura 29.13: carboxilación La gluconeogénesis comienza con la carboxilación del piruvato para producir oxaloacetato. La reacción es catalizada por la piruvato carboxilasa y requiere de ATP, de ion bicarbonato y de la coenzima biotina, la cual actúa como un portador para transportar el CO_2 al sitio activo de la enzima. El mecanismo es análogo al paso 3 en la biosíntesis de ácidos grasos (figura 29.5 en la página 1168), en el que la acetil CoA se descarboxila para producir malonil CoA.

Paso 2 de la figura 29.13: descarboxilación y fosforilación La descarboxilación del oxalacetato, un β-ceto ácido, ocurre por un mecanismo retro-aldólico típico parecido al del paso 3 en el ciclo del ácido cítrico (figura 29.12 en la página 1186) y la fosforilación del ion enolpiruvato resultante por GTP ocurre para dar fosfoenolpiruvato. La reacción es catalizada por la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa.

Pasos 3–4 de la figura 29.13: hidratación e isomerización La adición nucleofílica conjugada de agua al enlace doble del fosfoenolpiruvato da 2-fosfoglicerato por un proceso similar al del paso 7 en el ciclo del ácido cítrico. La fosforilación de C3 y la desfosforilación de C2 produce 3-fosfoglicerato. Mecanísticamente, estos pasos son los inversos de los pasos 9 y 8 en la glucólisis (figura 29.7), los cuales tienen constantes de equilibrio cercanas a 1, por lo que están presentes cantidades sustanciales de reactivos y productos.

$H_2C{=}C(OPO_3^{2-})CO_2^-$ (**Fosfoenolpiruvato**) $\xrightarrow{H_2O}$ $HOCH_2CH(OPO_3^{2-})CO_2^-$ (**2-Fosfoglicerato**) $\xrightarrow{Enz{-}PO_3^{2-} \;\to\; Enz}$ $^{2-}O_3POCH_2CH(OPO_3^{2-})CO_2^-$ (**2,3-Bifosfoglicerato**) $\xrightarrow{H_2O \;\to\; P_i}$ $^{2-}O_3POCH_2CH(OH)CO_2^-$ (**3-Fosfoglicerato**)

Pasos 5–7 de la figura 29.13: fosforilación, reducción y tautomerización La reacción del 3-fosfoglicerato con ATP genera el fosfato de acilo correspondiente, 1,3-bifosfoglicerato, el cual se une a la 3-fosfato de gliceraldehído deshidrogenasa por un enlace tioéster a un residuo de cisteína. La reducción por NADH/H^+ produce el aldehído correspondiente y la tautomerización ceto-enol del aldehído da el fosfato de dihidroxiacetona. Los tres pasos son mecanísticamente el inverso de los pasos correspondientes 7, 6 y 5 de la glucólisis y tienen constantes de equilibrio cercanas a 1.

$^{2-}O_3POCH_2CH(OH)C(=O)O^-$ (**3-Fosfoglicerato**) $\xrightarrow{ATP \;\to\; ADP}$ $^{2-}O_3POCH_2CH(OH)C(=O)OPO_3^{2-}$ (**1,3-Bifosfoglicerato**) $\xrightarrow{Enz{-}SH \;\to\; P_i}$ $^{2-}O_3POCH_2CH(OH)C(=O)S{-}Cys$ (**(Tioéster unido a la enzima)**) $\longrightarrow$

$\xrightarrow{NADH/H^+ \;\to\; NAD^+}$ $^{2-}O_3POCH_2CH(OH)C(=O)H$ (**3-Fosfato de gliceraldehído**) $\rightleftharpoons$ $^{2-}O_3POCH_2C(=O)CH_2OH$ (**Fosfato de dihidroxiacetona**)

Paso 8 de la figura 19.13: reacción aldólica El fosfato de dihidroxiacetona y el 3-fosfato de gliceraldehído, las dos unidades de 3 carbonos producidas en el paso 7, se unen por una reacción aldólica para dar 1,6-bifosfato de fructosa, el inverso del paso 4 en la glucólisis (figura 29.9 en la página 1178). Como en la glucólisis, la reacción es catalizada en las plantas y animales por una aldolasa de clase I y tiene lugar en un ion iminio formado por la reacción del fosfato de dihidroxiacetona con un grupo

$-NH_2$ de la lisina de la cadena lateral en la enzima. La pérdida de un protón del carbono vecino genera una enamina, ocurre una reacción parecida a la aldólica y se hidroliza el producto.

Ion iminio

3-Fosfato del gliceraldehído (GAP)

1,6-Bifosfato de fructosa

Pasos 9–10 de la figura 29.13: hidrólisis e isomerización La hidrólisis del grupo fosfato en C1 del 1,6-bifosfato de fructosa da 6-fosfato de fructosa. Aunque el resultado de la reacción es el opuesto exacto del paso 3 en la glucólisis, el mecanismo no lo es. En la glucólisis, la fosforilación está acompañada por la reacción de la fructosa con ATP. Sin embargo, el inverso de ese proceso —la reacción del 1,6-bifosfato de fructosa con ADP para dar 6-fosfato de fructosa y ATP—; es energéticamente desfavorable debido a que el ATP es muy alto en energía. Por lo tanto, se utiliza una ruta alternativa en la que se elimina el grupo fosfato en C1 por una reacción directa de hidrólisis, catalizada por la 1,6-bifosfatasa de fructosa.

Después de la hidrólisis, la tautomerización ceto-enol del grupo carbonilo de C2 a C1 da 6-fosfato de glucosa. La isomerización es el inverso del paso 2 en la glucólisis.

1,6-Bifosfato de fructosa

6-Fosfato de fructosa

6-Fosfato de glucosa

Paso 11 de la figura 29.13: hidrólisis El paso final en la gluconeogénesis es la conversión del 6-fosfato de glucosa en glucosa por una segunda reacción de hidrólisis catalizada por una fosfatasa. Como acabamos de discutir para la hidrólisis del 1,6-bifosfato de fructosa en el paso 9 y por las mismas razones energéticas, el mecanismo de la hidrólisis del 6-fosfato de glucosa no es el opuesto exacto del respectivo paso 1 en la glucólisis.

Sin embargo, curiosamente los mecanismos de las dos reacciones de hidrólisis del fosfato en los pasos 9 y 11 no son los mismos. En el paso 9, el agua es el nucleófilo, pero en la reacción del 6-fosfato de glucosa en el paso 11, un residuo de histidina en la enzima ataca el fósforo, lo que da una enzima de fosforilo intermediaria que posteriormente reacciona con agua.

Mecanismo abreviado

6-Fosfato de glucosa → **Glucosa**

El resultado global de la gluconeogénesis se resume por la ecuación siguiente:

Piruvato **Glucosa**

Problema 29.13

Escriba un mecanismo para el paso 6 de la gluconeogénesis, la reducción del fosfato de 3-fosfoglicerilo con NADH/H^+ para producir el 3-fosfato de gliceraldehído.

29.9 Catabolismo de proteínas: desaminación

El catabolismo de las proteínas es mucho más complejo que el de las grasas y los carbohidratos debido a que cada uno de los 20 aminoácidos α se degrada a través de su propia y única ruta. Sin embargo, la idea general es que (1) primero se elimina el amino α como amoniaco por un proceso de *desaminación*, (2) el amoniaco se convierte en

urea y (3) el esqueleto de carbono del aminoácido restante (generalmente un α-ceto ácido) se convierte en un compuesto que entra al ciclo del ácido cítrico.

Ciclo del ácido cítrico:
Piruvato, oxalacetato,
α-cetoglutarato, succinil CoA,
fumarato, acetoacetato
o acetil CoA

Un α-ceto ácido

Un α-aminoácido

+

NH_3 ⟶ H_2N–C(=O)–NH_2

Amoniaco

Urea

Transaminación

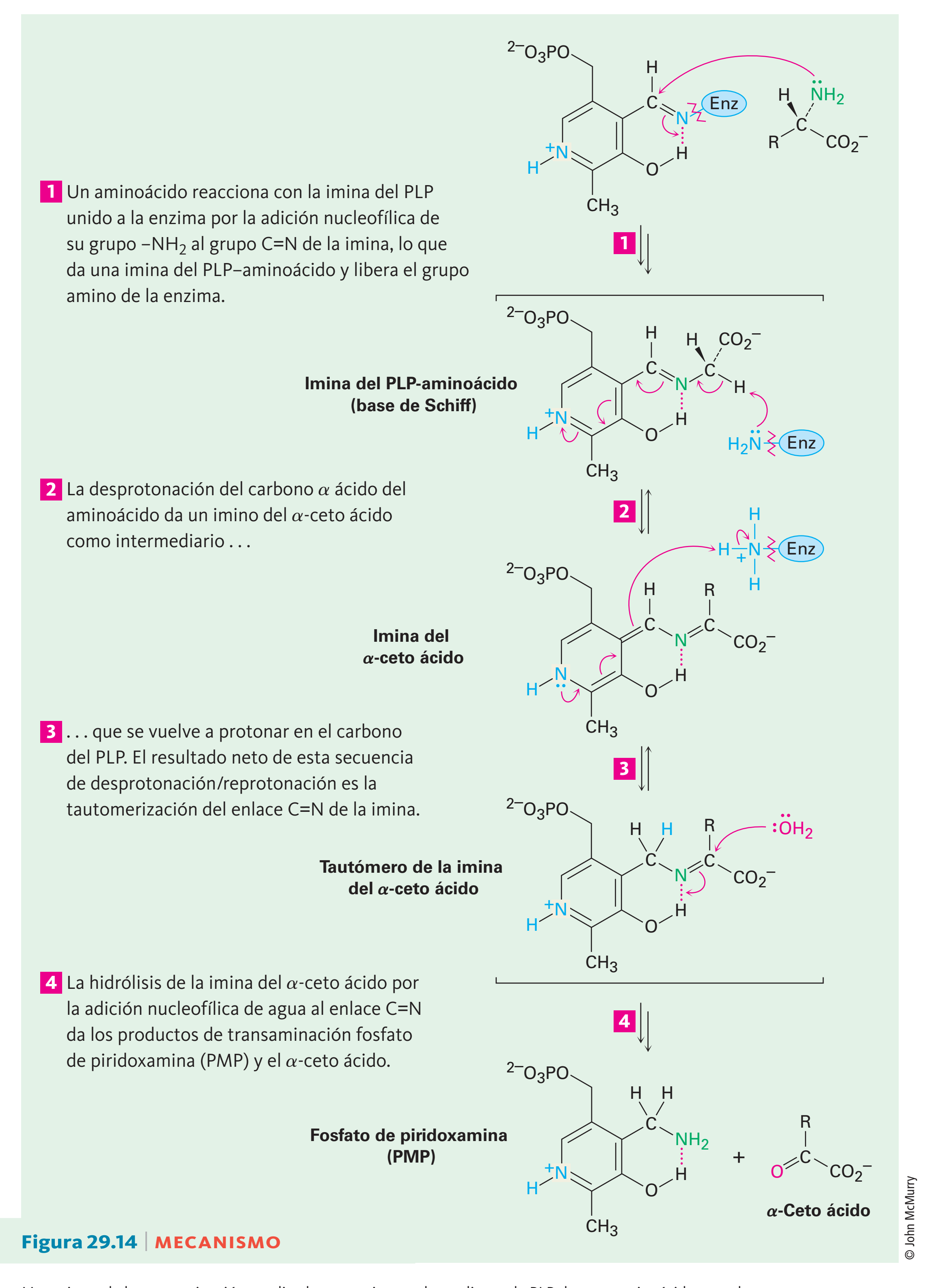
La desaminación suele ser acompañada por una reacción de **transaminación** en la que el grupo $-NH_2$ del aminoácido intercambia posiciones con el grupo ceto del α-cetoglutarato formando un nuevo α-ceto ácido más glutamato. El proceso global ocurre en dos partes, es catalizado por enzimas aminotransferasas e involucra la participación de la coenzima fosfato de piridoxal (PLP), un derivado de la piridoxina (vitamina B_6). Las diferentes aminotransferasas difieren en su especificidad para los aminoácidos, pero el mecanismo continúa siendo el mismo.

Un α-aminoácido + **Un α-ceto glutarato** $\xrightarrow{PLP}$ **Un α-ceto ácido** + **Glutamato**

Fosfato de piridoxal (PLP)

Piridoxina (vitamina B_6)

En la **figura 29.14** se muestra el mecanismo de la primera parte de la transaminación. El proceso comienza con la reacción entre el α-aminoácido y el fosfato de piridoxal, el cual se une covalentemente a la aminotransferasa por un enlace imina entre el grupo $-NH_2$ de la cadena lateral de un residuo de lisina en la enzima y el grupo aldehído del PLP. La desprotonación/reprotonación de la imina del PLP-aminoácido en los pasos 2 y 3 efectúa la tautomerización del enlace C=N de la imina y la hidrólisis de la imina tautomerizada da un α-ceto ácido más fosfato de piridoxamina (PMP).



Mecanismo de la transaminación catalizada por enzimas y dependiente de PLP de un α-aminoácido para dar un α-ceto ácido. Los pasos individuales se explican en el texto.

Paso 1 de la figura 29.14: transiminación El primer paso en la trans*aminación* es la trans*iminación* —la reacción de la imina del PLP-enzima con un α-aminoácido para dar una imina del PLP-aminoácido más la enzima expulsada como el grupo saliente—. La reacción ocurre por la adición nucleofílica del grupo $-NH_2$ del aminoácido al enlace C=N de la imina del PLP, muy parecido a como una amina se adiciona al grupo C=O de una cetona o de un aldehído en la reacción de adición nucleofílica **(sección 19.8)**. La diamina protonada intermediaria experimenta una transferencia de un protón y expulsa el grupo amino de la lisina en la enzima para completar el paso.

Imina del PLP–enzima

Aminoácido

Diamina intermediaria

Diamina intermediaria

Imina del PLP–aminoácido

Pasos 2–4 de la figura 29.14: tautomerización e hidrólisis Después de la formación de la imina del PLP-aminoácido en el paso 1, ocurre en el paso 2 una tautomerización del enlace C=N. El residuo de lisina básico en la enzima que fue expulsado como grupo saliente durante la transiminación desprotona a la posición α ácida del aminoácido, con el anillo de piridina protonado del PLP actuando como el receptor de electrones. Ocurre una reprotonación en el átomo de carbono al lado del anillo, lo que genera un producto tautomérico que es la imina de un α-ceto ácido con fosfato de piridoxamina, abreviado como PMP.

La hidrólisis de esta imina del PMP-α-ceto ácido completa la primera parte de la reacción de transaminación. La hidrólisis consiste en el mecanismo inverso de la formación de la imina y ocurre por la adición nucleofílica de agua a la imina, seguida por la transferencia de un protón y la expulsión del PMP como grupo saliente.

Imina del PLP–aminoácido

Imina del α-ceto ácido

Tautómero de la imina del PMP α-ceto ácido

Fosfato de piridoxamina (PMP)

α-Ceto ácido

Regeneración de PLP a partir de PMP

Ahora con el PLP más el α-aminoácido convertidos en PMP más un α-ceto ácido, el PMP debe transformarse de vuelta en PLP para completar el ciclo catalítico. La conversión ocurre por otra reacción de transaminación, esta vez entre el PMP y un α-ceto ácido, por lo regular α-cetoglutarato. Los productos son PLP más glutamato y el mecanismo del proceso es el inverso exacto del que se muestra en la figura 29.14. Esto es, el PMP y el α-cetoglutarato dan una imina; la imina del PMP-cetoglutarato experimenta la tautomerización del enlace C=N para dar una imina del PLP-glutamato; y la imina PLP-glutamato reacciona con un residuo de lisina en la enzima en un proceso de transiminación para producir la imina de PLP-enzima más glutamato.

PMP

α-Cetoglutarato

Imina del PLP–enzima

Glutamato

Problema 29.14

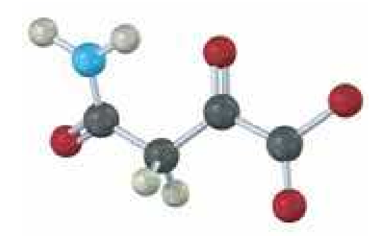
Escriba todos los pasos en la reacción de transaminación del PMP con α-cetoglutarato más un residuo de lisina en la enzima para dar la imina del PLP-enzima más glutamato.

Problema 29.15

¿Qué α-ceto ácido se forma en la transaminación de la leucina?

Problema 29.16

¿A partir de qué aminoácido se deriva el siguiente α-ceto ácido?



29.10 Algunas conclusiones acerca de la química biológica

Como se prometió en la introducción del capítulo, las secciones anteriores han sido un vistazo rápido de un gran número de reacciones. El seguimiento de todas requiere sin duda de mucho trabajo y de varias vueltas de página para ver las secciones anteriores.

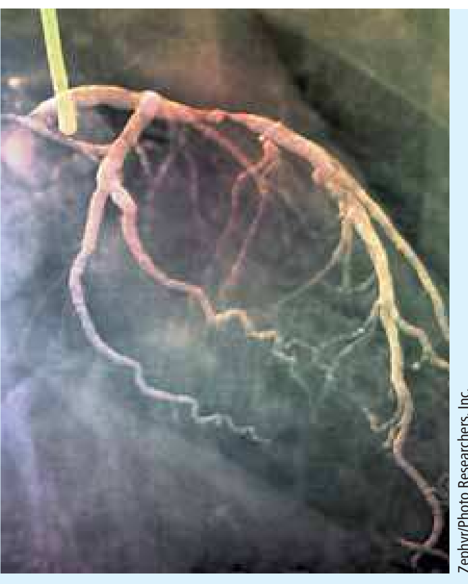
Después de examinar las diversas rutas metabólicas, quizá la conclusión principal acerca de la química biológica es la similitud notable entre los mecanismos de las reacciones biológicas y los mecanismos de las reacciones en el laboratorio. En todas las rutas descritas en este capítulo, aparecen constantemente términos como *formación de una imina*, *reacción aldólica*, *reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo*, *reacción E1Bc* y *reacción de Claisen*. Las reacciones biológicas no son misteriosas; existen razones claras y comprensibles para las reacciones realizadas por los organismos vivos. La química biológica *es* la química orgánica.

Pero más allá de la satisfacción de un sentido de la curiosidad acerca de cómo funciona la vida a nivel molecular, ¿qué ganamos con el estudio de la química biológica y el aprendizaje sobre el metabolismo? Una buena respuesta se da en la siguiente *Una mirada más profunda*, donde se cuenta la historia de cómo el conocimiento de una ruta de biosíntesis condujo al diseño de nuevos fármacos que han salvado millones de vidas.

UNA MIRADA MÁS PROFUNDA Estatinas

La enfermedad coronaria del corazón, por acumulación de colesterol en las paredes de las arterias del corazón, es la principal causa de muerte para hombres y mujeres mayores de 20 años de edad en los países industrializados. Se estima que hasta un tercio de las mujeres y la mitad de los hombres desarrollarán la enfermedad en algún momento de sus vidas.

La aparición de la enfermedad coronaria está directamente relacionada con los niveles de colesterol en la sangre (vea la sección *Una mirada más profunda* del capítulo 27), y el primer paso en la prevención de la enfermedad es bajar esos niveles. Resulta que sólo el 25% de su nivel de colesterol sanguíneo proviene de lo que comemos y el restante 75%, alrededor de 1000 mg por día, es biosintetizado en el hígado a partir de grasas y carbohidratos. Por lo tanto, cualquier plan eficaz para reducir el nivel de colesterol significa limitar la cantidad que su cuerpo produce, que es donde el conocimiento químico detallado de la biosíntesis del colesterol entra en juego.



Zephyr/Photo Researchers, Inc.

La acumulación de depósitos de colesterol en las arterias puede causar la enfermedad coronaria, la principal causa de muerte para hombres y mujeres.

Hemos visto en las **secciones 27.5 y 27.7** que todos los esteroides, incluyendo el colesterol, son biosintetizados a partir del lanosterol triterpenoide, que a su vez proviene del acetil-CoA a través de difosfato de isopentenilo. Si usted supiera todos los mecanismos para todos los pasos químicos en la biosíntesis del colesterol, podría ser capaz de diseñar un medicamento que podría bloquear uno de esos pasos, con lo que se produce un cortocircuito en el proceso de biosíntesis y controlar la cantidad de colesterol producido o que se produce.

¡Pero sí sabemos los mecanismos! Mire de nuevo la ruta para la biosíntesis del difosfato de isopentenilo a partir de acetil-CoA, que se muestra en la figura 27.7 en la página 1100. Resulta que el paso limitante de la rapidez en la ruta es la reducción de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (abreviada HMG-CoA) a mevalonato, producida por la enzima HMG-CoA reductasa. Si esta enzima pudiera ser detenida en su funcionamiento, la biosíntesis del colesterol también se detendría.

Limitante de la rapidez

H_3C OH, ^-O_2C, O, C, SCoA — **Coenzima A 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (abreviada HMG-CoA)** ⟶ H_3C OH, CO_2^-, OH — **Mevalonato** ⟶ CH_3, CH_3, H, H, H, H, HO, H — **Colesterol**

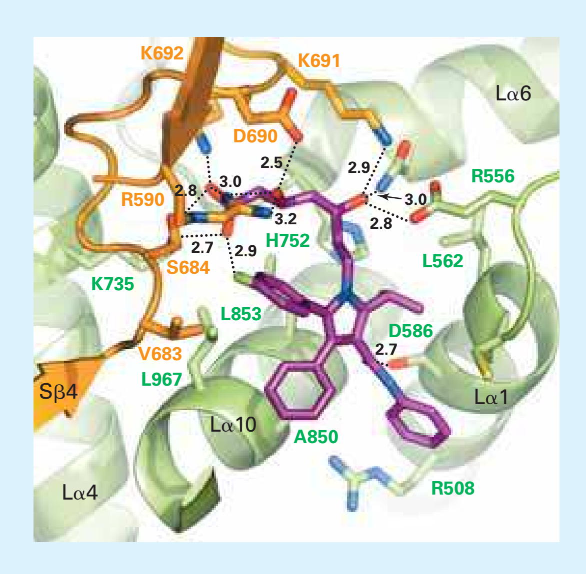
Para encontrar un fármaco que bloquee la HMG-CoA reductasa, los químicos hicieron dos experimentos simultáneos con un gran número de candidatos potenciales a fármacos, aislados a partir de los microbios del suelo. En un experimento, el fármaco candidato y el mevalonato fueron adicionados a extracto de hígado; en el segundo experimento, sólo el candidato a fármaco fue adicionado sin el mevalonato. Si el colesterol se produce únicamente en la presencia de mevalonato añadido, pero no en la ausencia de él, el medicamento candidato debe tener bloqueada a la enzima para la síntesis de mevalonato.

Los fármacos que bloquean la HMG-CoA reductasa y por lo tanto controlan la síntesis de colesterol en el cuerpo, se denominan *estatinas*. Son los medicamentos más recetados en el mundo, con una estimación de $15 mil millones en ventas anuales. Son tan eficaces, que en el periodo de 10 años después de su introducción en 1994, la tasa de mortalidad por enfermedad coronaria

(continúa)

(continuación)

disminuyó 33% en Estados Unidos. La atorvastatina (lipitor), la simvastatina (Zocor), la rosuvastatina (Crestor), la pravastatina (Pravachol) y la lovastatina (Mevacor) son algunos ejemplos. Rayos X de la estructura cristalina del centro activo de la enzima HMG-CoA reductasa se muestra en la gráfica adjunta, junto con una molécula de atorvastatina (azul) que está fuertemente unida en el sitio activo de la enzima y detiene su funcionamiento. Una buena comprensión de la química orgánica sin duda valió la pena en este caso.



Atorvastatina
(Lipitor)

Resumen

Términos clave

anabolismo, 1154
base de Schiff, 1177
catabolismo, 1154
ciclo del ácido cítrico, 1185
glucólisis, 1173
gluconeogénesis, 1191
metabolismo, 1154
ruta de β-oxidación, 1162
transaminación, 1198

El **metabolismo** es la suma de todas las reacciones químicas en el organismo. Las reacciones que degradan a las moléculas grandes en fragmentos más pequeños se llaman **catabolismo**; las reacciones que sintetizan moléculas grandes a partir de moléculas pequeñas se llaman **anabolismo**. Aunque en algunas ocasiones los detalles de las rutas bioquímicas específicas son complejos, todas las reacciones que suceden siguen las mismas reglas de reactividad de la química orgánica.

El catabolismo de las grasas comienza con la digestión, en la que los enlaces éster se hidrolizan para dar glicerol y ácidos grasos. Los ácidos grasos son degradados en la **ruta de β-oxidación** de cuatro pasos por la eliminación de dos carbonos a la vez, lo que produce una acetil CoA. El catabolismo de los carbohidratos comienza con la hidrólisis de los enlaces glucósido para dar glucosa, la cual es degradada en la ruta de diez pasos de la **glucólisis**. El piruvato, el producto inicial de la glucólisis es convertido en acetil CoA. Después la acetil CoA entra al **ciclo del ácido cítrico** de ocho pasos, donde posteriormente es degradada en CO_2. El ciclo es un circuito cerrado de reacciones en la que el producto del paso final (oxaloacetato) es un reactivo en el primer paso.

El catabolismo de las proteínas es más complejo que el de las grasas o de los carbohidratos debido a que cada uno de los 20 aminoácidos diferentes son degradados por su ruta propia y única. No obstante, en general, se eliminan los átomos de nitrógeno del amino y las sustancias que quedan son convertidas en compuestos que entran al ciclo del ácido cítrico. La mayor parte de los aminoácidos pierden su átomo de nitrógeno por **transaminación**, una reacción en la que el grupo $-NH_2$ del aminoácido

intercambia posiciones con el grupo ceto de un α-ceto ácido como el α-cetoglutarato. Los productos son un nuevo α-ceto ácido y glutamato.

La energía liberada en las rutas metabólicas se utiliza en la *cadena transportadora de electrones* para formar moléculas de trifosfato de adenosina, ATP. El ATP, el resultado final del catabolismo de los alimentos, se acopla y conduce varias reacciones que de otra manera estarían desfavorecidas.

Las biomoléculas así como se sintetizan se degradan, pero las rutas para el anabolismo y el catabolismo no son inversas exactas una de otra. Los ácidos grasos se biosintetizan a partir de acetato por una ruta de ocho pasos y los carbohidratos se preparan a partir del piruvato por la ruta de 11 pasos de la **gluconeogénesis**.

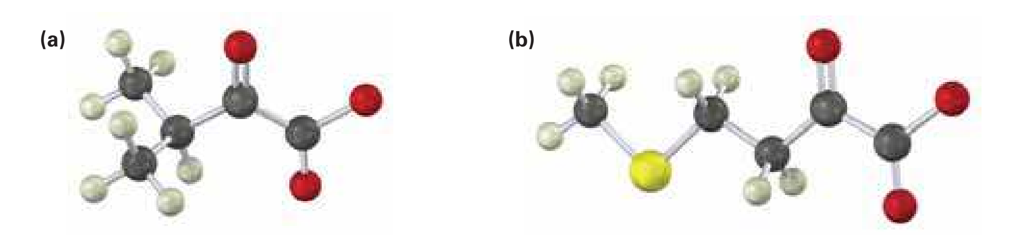
| Ejercicios

Visualización de la química

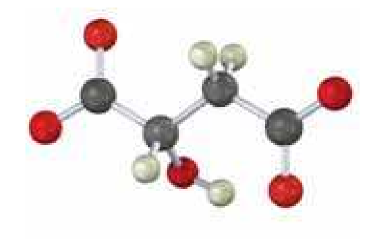
OWL Versiones interactivas de estos problemas están disponibles en OWL para Química orgánica.

(Los problemas 29.1 a 29.16 aparecen dentro del capítulo.)

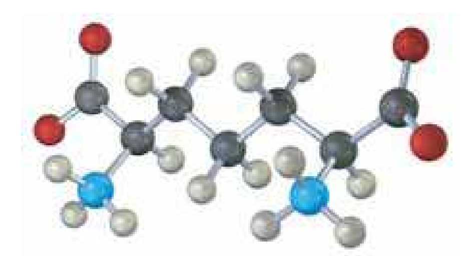
29.17 Identifique el aminoácido que es el precursor catabólico de cada uno de los siguientes α-ceto ácidos:



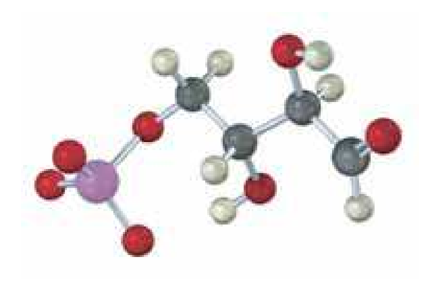
29.18 Identifique el siguiente intermediario en el ciclo del ácido cítrico y diga si tiene estereoquímica *R* o *S*.



29.19 El siguiente compuesto es un intermediario en la biosíntesis de uno de los veinte α-aminoácidos comunes. ¿Cuál es probable que sea y qué tipo de cambio químico tiene que suceder para completar la biosíntesis?



29.20 El compuesto siguiente es un intermediario en la ruta del fosfato de pentosa, una ruta alterna para el metabolismo de la glucosa. Identifique el azúcar del que se deriva.



Problemas adicionales

Enzimas y coenzimas

29.21 ¿Qué sucesos químicos ocurren durante la digestión de los alimentos?

29.22 ¿Cuál es la diferencia entre digestión y metabolismo?

29.23 ¿Cuál es la diferencia entre anabolismo y catabolismo?

29.24 Dibuje la estructura del 5′-monofosfato de adenosina (MPA), un intermediario en algunas rutas biológicas.

29.25 El monofosfato de adenosina cíclico (MPA cíclico), un modulador de la acción de las hormonas, está relacionado con la MPA (problema 29.24) pero tiene su grupo fosfato unido a *dos* grupos hidroxilo en C3′ y C5′ del azúcar. Dibuje la estructura del AMP cíclico.

29.26 ¿Qué tipo de reacción general realiza el ATP?

29.27 ¿Qué tipo de reacción general realiza el NAD^+?

29.28 ¿Qué tipo de reacción general realiza el FAD?

29.29 ¿Qué cofactor de enzima está asociado con cada uno de los siguientes tipos de reacciones?

(a) Transaminación
(b) Carboxilación de una cetona
(c) Descarboxilación de un α-ceto ácido

29.30 El lactato, un producto del catabolismo de la glucosa en los músculos privados de oxígeno, puede convertirse en piruvato por oxidación. ¿Qué coenzima piensa que se necesita? Escriba la ecuación en el formato bioquímico normal utilizando flechas curvas.

$$CH_3CH(OH)CO_2^- \quad \textbf{Lactato}$$

Metabolismo

29.31 Escriba la ecuación para el paso final en la ruta de β-oxidación de cualquier ácido graso con un número par de átomos de carbono.

29.32 Muestre los productos de cada una de las reacciones siguientes:

(a)

$$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2C(=O)SCoA \xrightarrow[\text{Deshidrogenasa acil CoA}]{\text{FAD} \quad \text{FADH}_2} ?$$

(b)

$$\text{Producto de } \textbf{(a)} + H_2O \xrightarrow{\text{Hidratasa enoil CoA}} ?$$

(c)

$$\text{Producto de } \textbf{(b)} \xrightarrow[\text{Deshidrogenasa } \beta\text{-hidroxiacil CoA}]{\text{NAD}^+ \quad \text{NADH/H}^+} ?$$

29.33 ¿Por qué las rutas de la glucólisis y la gluconeogénesis no son justo lo contrario una de la otra?

29.34 ¿Cuántos moles de acetil CoA se producen por el catabolismo de las sustancias siguientes?
(a) 1.0 mol de glucosa **(b)** 1.0 mol de ácido palmítico **(c)** 1.0 mol de maltosa

29.35 ¿Cuántos gramos de acetil CoA (MM = 809.6 uma) se producen por el catabolismo de las siguientes sustancias? ¿Cuál sustancia es el precursor más eficiente de la acetil CoA con base en la masa?
(a) 100.0 g de glucosa
(b) 100.0 g de ácido palmítico
(c) 100.0 g de maltosa

29.36 ¿Cuál es la estructura del α-ceto ácido formado por la transaminación de cada uno de los aminoácidos siguientes?
(a) Treonina **(b)** Fenilalanina **(c)** Asparagina

29.37 La ruta de la glucólisis mostrada en la figura 29.7 tiene un número de intermediarios que contienen grupos fosfato. ¿Por qué el fosfato 3-fosfoglicerilo y el fosfoenolpiruvato pueden transferir un grupo fosfato al ADP mientras que la 6-fosfato de glucosa no puede?

29.38 En la ruta del *fosfato de pentosa* para la degradación de azúcares, el 5-fosfato de ribulosa se convierte en 5-fosfato de ribosa. Proponga un mecanismo para la isomerización.

5-Fosfato de ribosa **5-Fosfato de ribulosa**

29.39 Otro paso en la ruta del fosfato de pentosa para la degradación de azúcares (véase el problema 29.38) es la conversión de 5-fosfato de ribosa en 3-fosfato de gliceraldehído. ¿Qué tipo de proceso orgánico está ocurriendo? Proponga un mecanismo para la conversión.

5-Fosfato de ribosa **3-Fosfato de gliceraldehído**

29.40 Escriba un mecanismo para la conversión de α-cetoglutarato en succinil CoA en el paso 4 del ciclo del ácido cítrico (figura 29.12).

29.41 En el paso 2 del ciclo del ácido cítrico (figura 29.12), el *cis*-aconitato reacciona con agua para dar (2*R*,3*S*)-isocitrato. ¿El −OH se adiciona desde la cara *Re* del enlace doble o de la cara *Si*? ¿Qué hay acerca del −H? ¿La adición de agua ocurre con geometría sin o anti?

***cis*-Aconitato** **(2*R*,3*S*)-Isocitrato**

Problemas generales

29.42 En el metabolismo del glicerol, la oxidación de *sn*-glicerol-3-fosfato para dar fosfato de dihidroxiacetona, es catalizada por la deshidrogenasa *sn*-glicerol-3-fosfato, con NAD^+ como cofactor. La reacción es estereoespecífica, pues sólo se presenta en la cara *Re* del anillo de nicotinamida.

¿Qué hidrógeno en el producto NADH proviene del *sn*-glicerol-3-fosfato? ¿Tiene estereoquímica pro-R o pro-S?

29.43 El destino principal de la acetil CoA en condiciones metabólicas normales es su degradación en el ciclo del ácido cítrico para producir CO_2. Sin embargo, cuando el organismo está estresado por una inanición prolongada, la acetil CoA se convierte en compuestos llamados *cuerpos cetónicos*, los cuales pueden ser utilizados por el cerebro como un combustible temporal. Llene la información faltante indicada por los cuatro signos de interrogación en la ruta bioquímica siguiente para la síntesis de cuerpos cetónicos a partir de acetil CoA:

29.44 La reacción inicial en el problema 29.42, la conversión de dos moléculas de acetil CoA en una molécula de acetoacetil CoA, es una reacción de Claisen. Suponiendo que está presente una base, muestre el mecanismo de la reacción.

29.45 En el paso 6 de la biosíntesis de ácidos grasos (figura 29.5), la acetoacetil ACP es reducida de manera estereoespecífica por NADPH para producir un alcohol. ¿El ion hidruro se adiciona a la cara *Si* o a la cara *Re* de la acetoacetil ACP?

NADPH NADP+

Acetoacetil ACP **β-Hidroxibutiril ACP**

29.46 En el paso 7 de la biosíntesis de ácidos grasos (figura 29.5), ocurre la deshidratación de un β-hidroxitioéster para dar *trans*-crotonil ACP. ¿La deshidratación es una eliminación sin o una eliminación anti?

H_2O

***trans*-Crotonil ACP**

29.47 En el paso 8 de la biosíntesis de ácidos grasos (figura 29.5), la reducción de la *trans*-crotonil ACP da butiril ACP. Se adiciona un hidruro del NADPH al C3 del grupo crotonilo desde la cara *Re* y la protonación en C2 ocurre en la cara *Si*. ¿La reducción es una adición sin o una adición anti?

$CH_3CH_2CH_2CSACP$

Crotonil ACP **Butiril ACP**

29.48 Uno de los pasos en la ruta del fosfato de pentosa para el catabolismo de glucosa es la reacción del 7-fosfato de sedoheptulosa con 3-fosfato de gliceraldehído en presencia de una transaldolasa para producir 4-fosfato de eritrosa y 6-fosfato de fructosa.

7-Fosfato de sedoheptulosa + **3-Fosfato de gliceraldehído** → **4-Fosfato de eritrosa** + **6-Fosfato de fructosa**

(a) La primera parte de la reacción es la formación de una base de Schiff protonada de la 7-fosfato de sedoheptulosa con un residuo de lisina en la enzima seguida por una ruptura retroaldólica para dar una enamina más 4-fosfato de eritrosa. Muestre la estructura de la enamina y el mecanismo por el cual se forma.

(b) La segunda parte de la reacción es la adición nucleofílica de la enamina al 3-fosfato de gliceraldehído seguida por la hidrólisis de la base de Schiff para dar 6-fosfato de fructosa. Muestre el mecanismo.

29.49 Uno de los pasos en la ruta del fosfato de pentosa para el catabolismo de la glucosa es la reacción de la 5-fosfato de xilulosa con 5-fosfato de ribosa en presencia de una transcetolasa para dar 3-fosfato de gliceraldehído y 7-fosfato de sedoheptulosa.

5-Fosfato de xilulosa + **5-Fosfato de ribosa** ⟶ **3-Fosfato de gliceraldehído** + **7-Fosfato de sedoheptulosa**

(a) La primera parte de la reacción es la adición nucleofílica del iluro difosfato de tiamina (TPP) a la 5-fosfato de xilulosa, seguida por una ruptura retroaldólica para dar 3-fosfato de gliceraldehído y una enamina que contiene TPP. Muestre la estructura de la enamina y el mecanismo por el cual se forma.

(b) La segunda parte de la reacción es la adición de la enamina a la 5-fosfato de ribosa seguida por la pérdida del iluro del TPP para dar 7-fosfato de sedoheptulosa. Muestre el mecanismo.

29.50 El aminoácido tirosina es degradado biológicamente por una serie de pasos que incluyen las transformaciones siguientes:

Tirosina ⟶ **Maleoilacetoacetato** ⟶ **Fumaroilacetoacetato** ⟶ **Acetoacetato** + **Fumarato**

Acetoacetato ⟶ CH_3CSCoA

La isomerización del enlace doble del maleoilacetoacetato a fumaroilacetoacetato es catalizada por prácticamente cualquier nucleófilo, :Nu⁻. Proponga un mecanismo.

29.51 Proponga un mecanismo para la conversión de fumaroilacetoacetato en fumarato más acetoacetato (problema 29.50).

29.52 Proponga un mecanismo para la conversión de acetoacetato en acetil CoA (problema 29.50).

29.53 Diseñe su propia ruta de degradación. Conoce las reglas (mecanismos orgánicos), y ha visto los tipos de reacciones que ocurren en la degradación biológica de grasas y carbohidratos a acetil CoA. Si usted fuera la madre naturaleza, ¿qué serie de pasos utilizaría para degradar el aminoácido serina en acetil CoA?

H $\overset{+}{N}H_3$
$HOCH_2$—C—CO_2^- $\xrightarrow{?}$ H_3C—C(=O)—SCoA

Serina **Acetil CoA**

29.54 El aminoácido serina es biosintetizado por una ruta que involucra la reacción del 3-fosfohidroxipiruvato con glutamato para dar 3-fosfoserina. Proponga un mecanismo.

CO_2^-—C(=O)—$CH_2OPO_3^{2-}$ $\xrightarrow{\text{Glutamato} \quad \alpha\text{-cetoglutarato}}$ $H_3\overset{+}{N}$—C(CO_2^-)(H)—$CH_2OPO_3^{2-}$

3-Fosfohidroxipiruvato **3-Fosfoserina**

29.55 El aminoácido leucina se biosintetiza a partir del α-cetoisocaproato, el cual se prepara a partir del α-cetoisovalerato por una ruta de varios pasos que involucra (1) la reacción con acetil CoA, (2) hidrólisis, (3) deshidratación, (4) hidratación, (5) oxidación y (6) descarboxilación. Muestre los pasos en la transformación y proponga un mecanismo para cada uno.

Acetil CoA, H_2O, NAD^+ → HSCoA, CO_2, NADH/H^+

CO_2^- CO_2^-

α-Cetoisovalerato **α-Cetoisocaproato**

29.56 El aminoácido cisteína, $C_3H_7NO_2S$, se biosintetiza a partir de una sustancia llamada cistationina por una ruta de varios pasos.

$$^-OCCHCH_2CH_2SCH_2CHCO^- \longrightarrow NH_4^+ + ? + \text{Cisteína}$$

(ambos C carboxílicos con =O; ambos CH con $^+NH_3$)

Cistationina

(a) El primer paso es una transaminación. ¿Cuál es el producto?

(b) El segundo paso es una reacción E1Bc. Muestre los productos y el mecanismo de la reacción.

(c) El paso final es una reducción del enlace doble. ¿Qué cofactor orgánico se requiere para esta reacción y cuál es el producto representado por el signo de interrogación en la ecuación?

30

Todos los vertebrados necesitan vitamina D, que es sintetizada por una reacción pericíclica cuando los aceites de la piel están expuestos a la luz solar. Si el animal no tiene la piel expuesta, sin embargo, la vitamina D es hecha a partir de secreciones grasas de la piel que se depositan sobre el pelaje y luego se ingieren durante el acicalamiento.

Orbitales y química orgánica: reacciones pericíclicas

La mayor parte de las reacciones orgánicas tienen lugar por medio de mecanismos polares, en los que un nucleófilo dona dos electrones a un electrófilo formando así un nuevo enlace. Otras reacciones ocurren por mecanismos de formación de radicales, en los que cada uno de los dos reactivos dona un electrón formando un nuevo enlace. Ambos tipos de reacciones se efectúan con frecuencia en el laboratorio y en los organismos vivos; sin embargo, la tercera clase principal de los mecanismos de reacción orgánica, *reacciones pericíclicas*, es menos común.

Una **reacción pericíclica** es aquella que ocurre por un proceso concertado a través de un estado de transición cíclico. La palabra *concertado* significa que todos los cambios de enlace tienen lugar al mismo tiempo, en un solo paso, y no se involucran intermediarios. En lugar de tratar de expandir esta definición ahora, comenzaremos por repasar brevemente algunas ideas de la teoría del orbital molecular introducidas en los capítulos 1 y 14, y después veremos individualmente las tres clases principales de reacciones pericíclicas: *electrocíclicas*, *cicloadiciones* y *rearreglos sigmatrópicos*.

¿Por qué este capítulo? Las descripciones generales de las reacciones polares y de formación de radicales se han conocido durante casi un siglo, pero nuestra comprensión de las reacciones pericíclicas es muy reciente. De hecho, antes de mediados de la década de 1960, en ocasiones se describían todavía como “reacciones sin mecanismo”, las cuales se efectúan ampliamente en el laboratorio en lugar de en los procesos biológicos, pero es necesario el conocimiento acerca de ellas, tanto para completar el estudio de la química orgánica como para comprender las rutas biológicas donde ocurren.

30.1 Orbitales moleculares de sistemas pi conjugados

Un polieno conjugado, como vimos en la **sección 14.1**, es aquel que presenta enlaces dobles y sencillos alternados. De acuerdo con la teoría del orbital molecular (OM), los orbitales *p* en los carbonos con hibridación sp^2 de un polieno conjugado interactúan para formar un conjunto de orbitales moleculares π cuyas energías dependen del

OWL Ingrese a OWL para Química orgánica en **www.cengage.com/owl** para ver tutoriales y simulaciones, desarrollar habilidades para resolver problemas y una completa asignación de tareas en línea por parte de su profesor.

número de nodos que tienen entre los núcleos. Los orbitales moleculares con menos nodos son menores en cuanto a energía que los orbitales atómicos *p* aislados y son *OM de enlace*; aquellos orbitales moleculares con más nodos son mayores en energía que los orbitales *p* aislados y son *OM de antienlace*. En la **figura 30.1** se muestran los orbitales moleculares pi del etileno y del 1,3-butadieno.

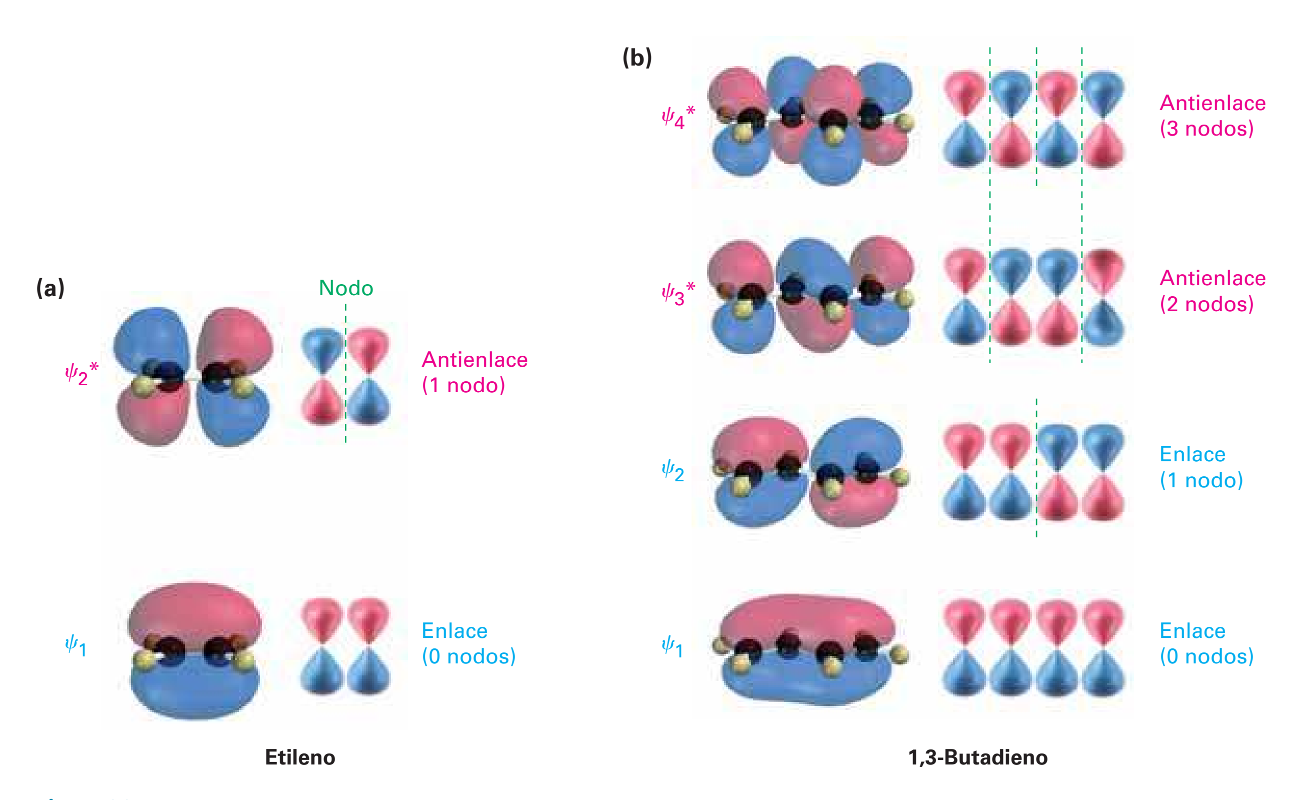


Figura 30.1 Orbitales moleculares pi del **(a)** etileno y del **(b)** 1,3-butadieno.

Puede derivarse un tipo similar de descripción del orbital molecular para cualquier sistema de electrones π conjugado; por ejemplo, el 1,3,5-hexatrieno tiene tres enlaces dobles y seis OM π, como se muestra en la **figura 30.2**. En el estado basal, sólo los tres orbitales de enlace, ψ_1, ψ_2 y ψ_3, están llenos; sin embargo, al irradiarlos con luz ultravioleta se promueve un electrón del orbital lleno de mayor energía (ψ_3) al orbital vacío de menor energía (ψ_4*) para dar un estado excitado **(sección 14.7)**, en el que ψ_3 y ψ_4* están semillenos. (Un asterisco denota un orbital molecular de antienlace.)

¿Qué tienen que ver los orbitales moleculares y sus nodos con las reacciones pericíclicas? La respuesta es, *todo*. De acuerdo con una serie de reglas formuladas por R. B. Woodward y Ronald Hoffmann a mediados de la década de 1960, una reacción pericíclica puede suceder sólo si las simetrías de los OM de los reactivos son las mismas simetrías que los OM del producto. En otras palabras, los lóbulos de los OM de los reactivos deben ser del signo algebraico correcto para que ocurra el enlace en el estado de transición que lleva al producto.

Si concuerdan o correlacionan las simetrías de los orbitales de los reactivos y del producto, se dice que la reacción es **simétricamente permitida**. Si no se correlacionan las simetrías de los orbitales de los reactivos y del producto, la reacción es **simétricamente no permitida**. Con frecuencia las reacciones simétricamente permitidas ocurren

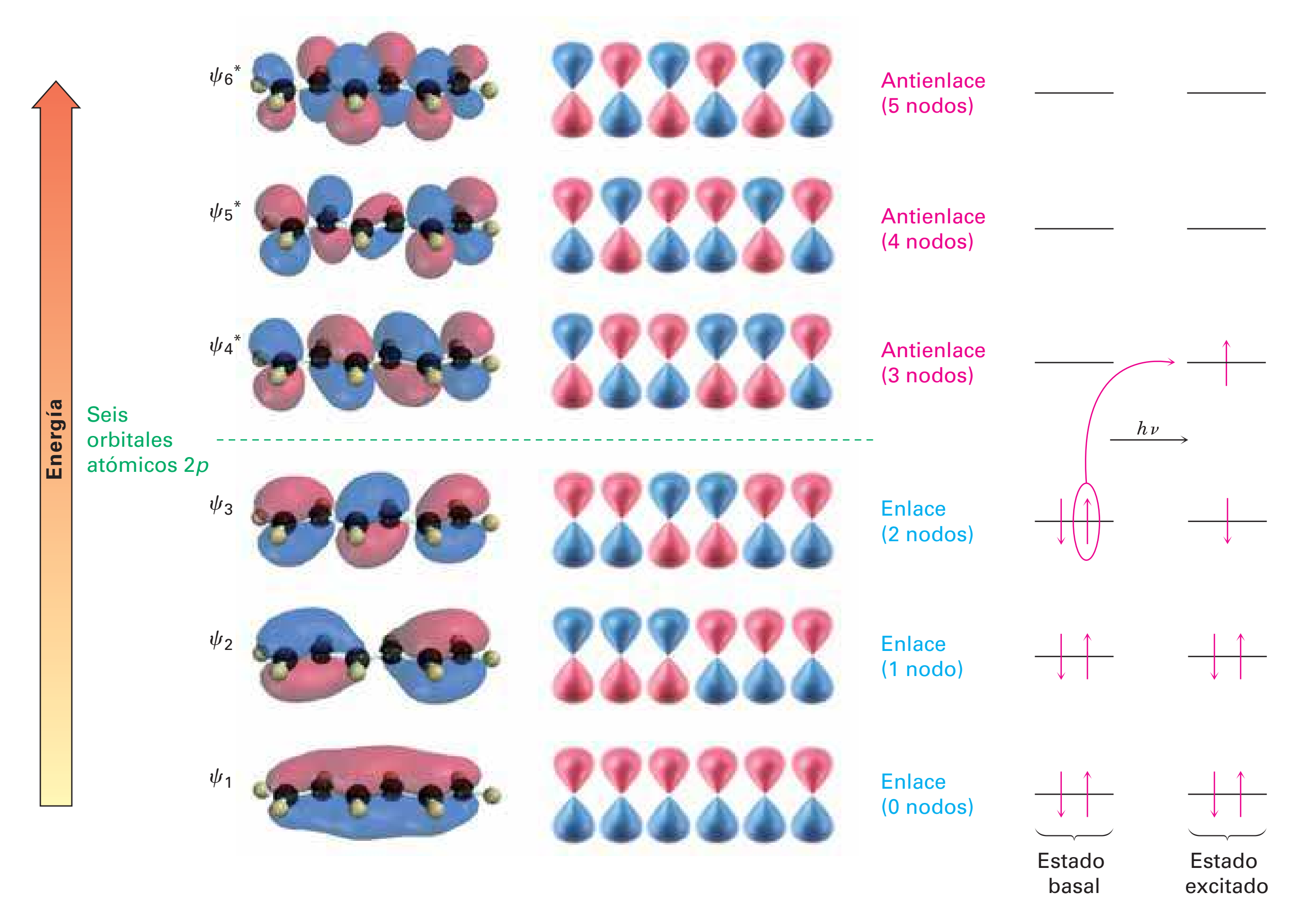


Figura 30.2 Los seis orbitales moleculares π del 1,3,5-hexatrieno. En el estado basal, los tres OM de enlace están llenos. En el estado excitado, ψ_3 y ψ_4* están llenos a la mitad.

en condiciones relativamente suaves, pero las reacciones simétricamente no permitidas no pueden ocurrir por rutas concertadas y tienen lugar por rutas no concertadas de mayor energía, o no tienen lugar.

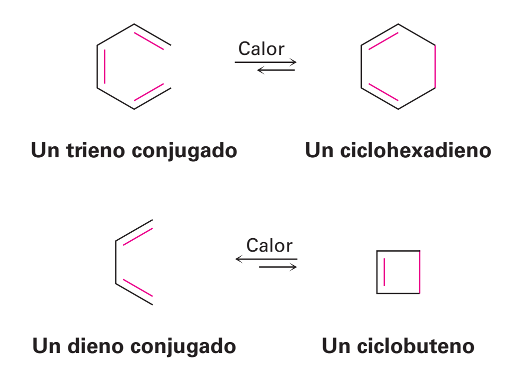
Las reglas de Woodward-Hoffmann para las reacciones pericíclicas requieren del análisis de todos los orbitales moleculares de los reactivos y del producto; Kenichi Fukui en la Universidad Imperial de Kioto en Japón introdujo una versión simplificada. De acuerdo con Fukui, sólo necesitamos considerar dos orbitales moleculares, llamados **orbitales frontera.** Estos orbitales frontera son el **orbital molecular de mayor energía ocupado (HOMO**, por sus siglas en inglés) y el **orbital molecular de menor energía desocupado (LUMO**, por sus siglas en inglés). Por ejemplo, en el estado basal del 1,3,5-hexatrieno ψ_3 es el HOMO y ψ_4* es el LUMO (figura 30.2); sin embargo, en el estado excitado del 1,3,5-hexatrieno ψ_4* es el HOMO y ψ_5* es el LUMO.

Problema 30.1

Observe la figura 30.1 y diga cuál orbital molecular es el HOMO y cuál es el LUMO para los estados basal y excitado del etileno y del 1,3-butadieno.

30.2 Reacciones electrocíclicas

La mejor manera de comprender cómo afecta la simetría de los orbitales a las reacciones pericíclicas es observar algunos ejemplos. Primero, observe un grupo de rearreglos de un polieno llamados *reacciones electrocíclicas*. Una **reacción electrocíclica** es un proceso pericíclico que involucra la ciclación de un polieno acíclico conjugado. Se rompe un enlace π, los otros enlaces π cambian de posición, se forma un nuevo enlace σ y resulta un compuesto cíclico; por ejemplo, un trieno conjugado puede convertirse en un ciclohexadieno y un dieno conjugado puede convertirse en un ciclobuteno.



Ambas reacciones son reversibles y la posición del equilibrio depende del caso específico. En general, el equilibrio trieno ⇄ ciclohexadieno favorece el producto cíclico, mientras que el equilibrio dieno ⇄ ciclobuteno favorece el producto de cadena abierta con menos tensión.

La característica más notable de las reacciones electrocíclicas es su estereoquímica; por ejemplo, el (2*E*,4*Z*,6*E*)-2,4,6-octatrieno sólo produce *cis*-5,6-dimetil-1,3-ciclohexadieno cuando se calienta y el (2*E*,4*Z*,6*Z*)-2,4,6-octatrieno sólo produce *trans*-5,6-dimetil-1,3-ciclohexadieno; sin embargo, de forma extraordinaria el resultado estereoquímico cambia completamente cuando las reacciones se realizan en lo que se conoce como condiciones **fotoquímicas**, en lugar de térmicas. La irradiación, o *fotólisis*, del (2*E*,4*Z*,6*E*)-2,4,6-octatrieno con luz ultravioleta produce *trans*-5,6-dimetil-1,3-ciclohexadieno **(figura 30.3)**.

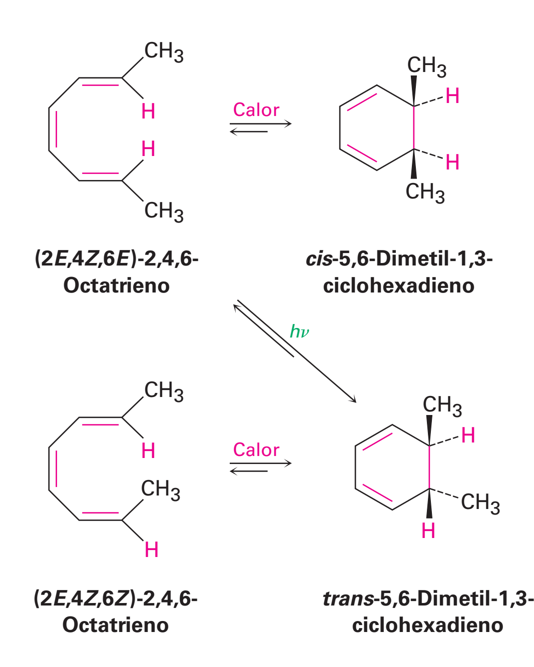


Figura 30.3 Interconversiones electrocíclicas de los isómeros del 2,4,6-octatrieno y los isómeros del 5,6-dimetil-1,3-ciclohexadieno.

Se obtiene un resultado similar para la apertura térmica del anillo electrocíclico del 3,4-dimetilciclobuteno. El isómero trans sólo produce (2*E*,4*E*)-2,4-hexadieno cuando se calienta y el isómero cis sólo produce (2*E*,4*Z*)-2,4-hexadieno; sin embargo, en la irradiación UV los resultados son opuestos. La ciclación del isómero 2*E*,4*E* en condiciones fotoquímicas genera el producto cis **(figura 30.4)**.

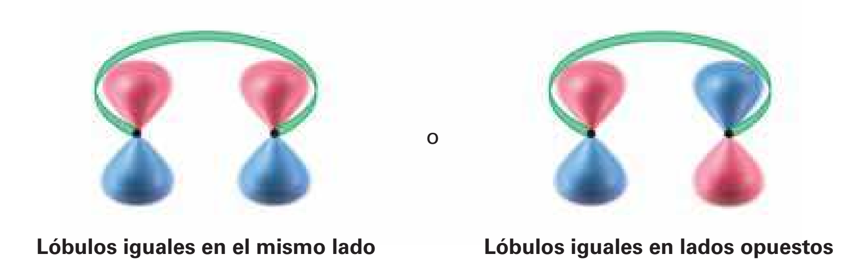
Figura 30.4 Interconversiones electrocíclicas de los isómeros del 2,4-hexadieno y de los isómeros del 3,4-dimetilciclobuteno.

cis-3,4-Dimetilciclobuteno ⇌ (Calor) (2*E*,4*Z*)-2,4-Hexadieno

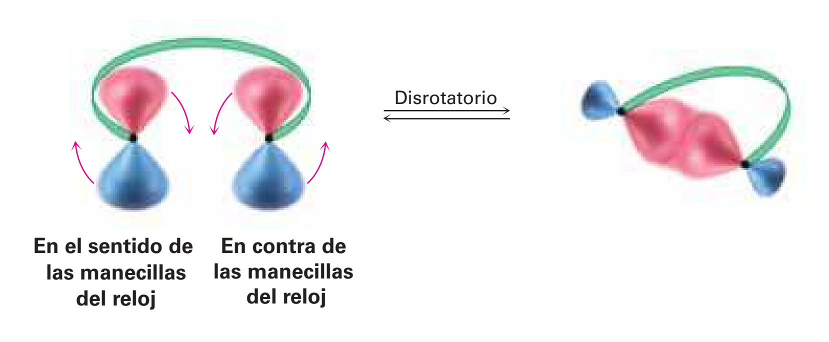
trans-3,4-Dimetilciclobuteno ⇌ (Calor) (2*E*,4*E*)-2,4-Hexadieno

(2*E*,4*E*)-2,4-Hexadieno ⇌ ($h\nu$) *cis*-3,4-Dimetilciclobuteno

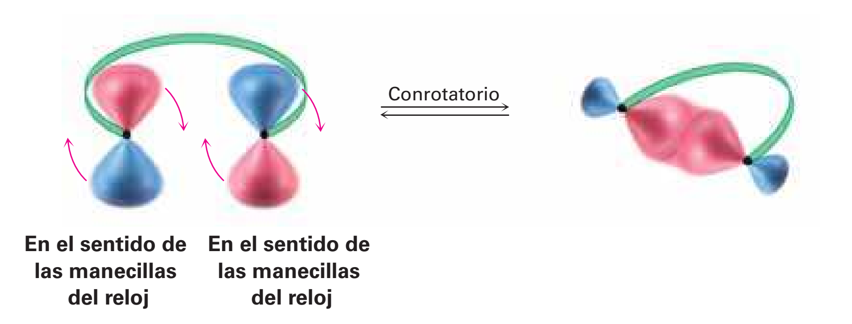
Para explicar estos resultados, necesitamos observar los dos lóbulos exteriores de los OM del polieno, los lóbulos que interactúan cuando ocurre la ciclación. Existen dos posibilidades: los lóbulos del mismo signo pueden estar en el mismo lado o en lados opuestos de la molécula.



Para formar un enlace, los lóbulos π exteriores deben rotar de tal manera que se alcance la interacción de enlace favorable —un lóbulo positivo con un lóbulo positivo o un lóbulo negativo con un lóbulo negativo—. Si dos lóbulos del mismo signo están en el *mismo* lado de la molécula, los dos orbitales deben rotar en direcciones *opuestas*, uno en el sentido de las manecillas del reloj y uno en contra de las manecillas del reloj. A este tipo de movimiento se le llama **disrotatorio**.



Por el contrario, si los lóbulos del mismo signo están en lados *opuestos* de la molécula, ambos orbitales deben rotar en la *misma* dirección, ambos en el sentido de las manecillas del reloj o ambos en contra de las manecillas del reloj. A este tipo de movimiento se le llama **conrotatorio**.



30.3 Estereoquímica de las reacciones electrocíclicas térmicas

¿Cómo podemos predecir si ocurrirá un movimiento conrotatorio o disrotatorio en un caso dado? De acuerdo con la teoría de los orbitales de frontera, *la estereoquímica de una reacción electrocíclica está determinada por la simetría del HOMO del polieno*. Los electrones en el HOMO son los más débilmente retenidos y de mayor energía y, por lo tanto, se mueven más fácilmente durante la reacción. Para las reacciones térmicas, se utiliza la configuración electrónica del estado basal para identificar el HOMO; para las reacciones fotoquímicas se utiliza la configuración electrónica del estado excitado.

Obsérvese de nuevo el cierre térmico del anillo de los *trienos* conjugados; de acuerdo con la figura 30.2, el HOMO de un trieno conjugado en su estado basal tiene lóbulos del mismo signo en el mismo lado de la molécula, una simetría que predice el cierre disrotatorio del anillo. Esta ciclación disrotatoria es exactamente la que se observa en la ciclación térmica del 2,4,6-octatrieno. El isómero 2*E*,4*Z*,6*E* genera el producto cis; el isómero 2*E*,4*Z*,6*Z* genera el producto trans **(figura 30.5)**.

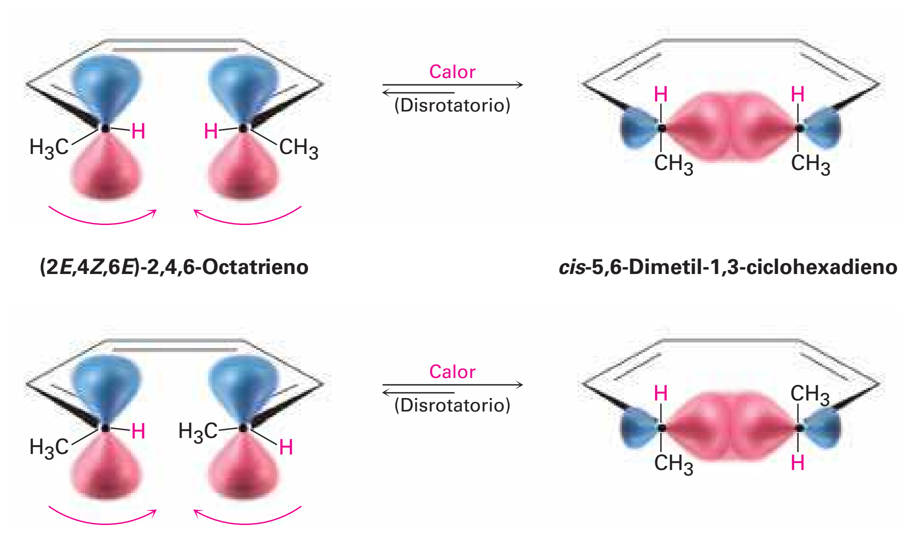


Figura 30.5 Las ciclaciones térmicas del 2,4,6-octatrieno ocurren por cierres disrotatorios del anillo.

De la misma manera, el estado basal del HOMO de un dieno conjugado (figura 30.1) tiene una simetría que predice el cierre conrotatorio del anillo; sin embargo, en la práctica la reacción del dieno conjugado sólo puede observarse en la dirección inversa (ciclobuteno → dieno) debido a la posición del equilibrio; por lo que encontramos que el anillo del 3,4-dimetilciclobuteno *se abre* en un modo conrotatorio. El *cis*-3,4-dimetilciclobuteno produce (2*E*,4*Z*)-2,4-hexadieno y el *trans*-3,4-dimetilciclobuteno produce (2*E*,4*E*)-2,4-hexadieno por apertura conrotatoria **(figura 30.6)**.

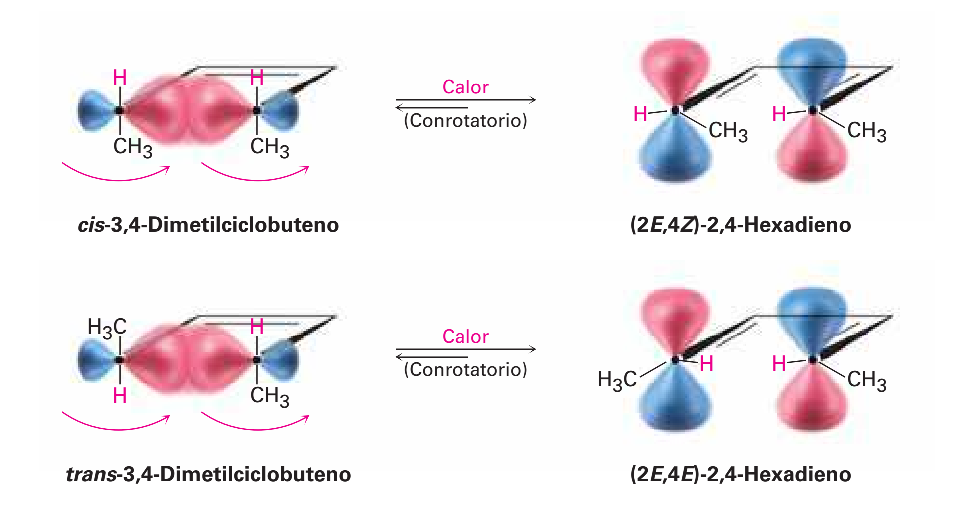
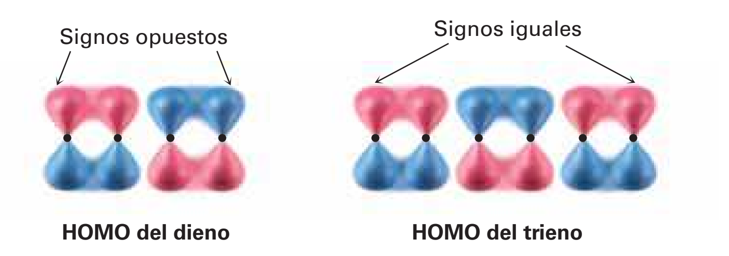


Figura 30.6 Las aperturas térmicas del anillo del *cis*- y *trans*-dimetilciclobuteno ocurren por rutas conrotatorias.

Nótese que un dieno conjugado y un trieno conjugado reaccionan con estereoquímica opuesta. El dieno abre y cierra por una ruta conrotatoria, mientras que el trieno abre y cierra por una ruta disrotatoria. La diferencia se debe a las simetrías diferentes de los HOMO del dieno y el trieno.



Resulta que existe una relación alternativa entre el número de pares de electrones (enlaces dobles) que experimentan la reorganización del enlace y la estereoquímica de apertura o cierre del anillo. Los polienos con un número par de pares de electrones experimentan reacciones electrocíclicas térmicas en sentido conrotatorio, mientras que los polienos con un número impar de pares de electrones experimentan las mismas reacciones en un sentido disrotatorio.

Problema 30.2

Dibuje los productos que esperaría de las ciclaciones conrotatoria y disrotatoria del (2*Z*,4*Z*,6*Z*)-2,4,6-octatrieno. ¿Cuál de las dos rutas esperaría que siga la reacción térmica?

Problema 30.3

El *trans*-3,4-dimetilciclobuteno puede abrirse por dos rutas conrotatorias para dar (2*E*,4*E*)-2,4-hexadieno o (2*Z*,4*Z*)-2,4-hexadieno. Explique por qué ambos productos son simétricamente permitidos y explique el hecho de que en la práctica sólo se obtiene el isómero 2*E*,4*E*.

30.4 Reacciones electrocíclicas fotoquímicas

Anteriormente mencionamos que las reacciones electrocíclicas fotoquímicas toman un curso estereoquímico distinto al de sus contrapartes térmicas y ahora podemos explicar esta diferencia. La irradiación ultravioleta de un polieno ocasiona la excitación de un electrón del HOMO en estado basal al LUMO en estado basal, por lo tanto, cambia sus simetrías. Pero, debido a que la excitación electrónica cambia las simetrías del HOMO y del LUMO, también cambia la estereoquímica de la reacción; por ejemplo, el (2*E*,4*E*)-2,4-hexadieno experimenta una ciclación fotoquímica por una ruta disrotatoria, mientras que la reacción térmica es conrotatoria. De manera similar, el (2*E*,4*Z*,6*E*)-2,4,6-octatrieno experimenta una ciclación fotoquímica por una ruta conrotatoria, mientras que la reacción térmica es disrotatoria **(figura 30.7)**.

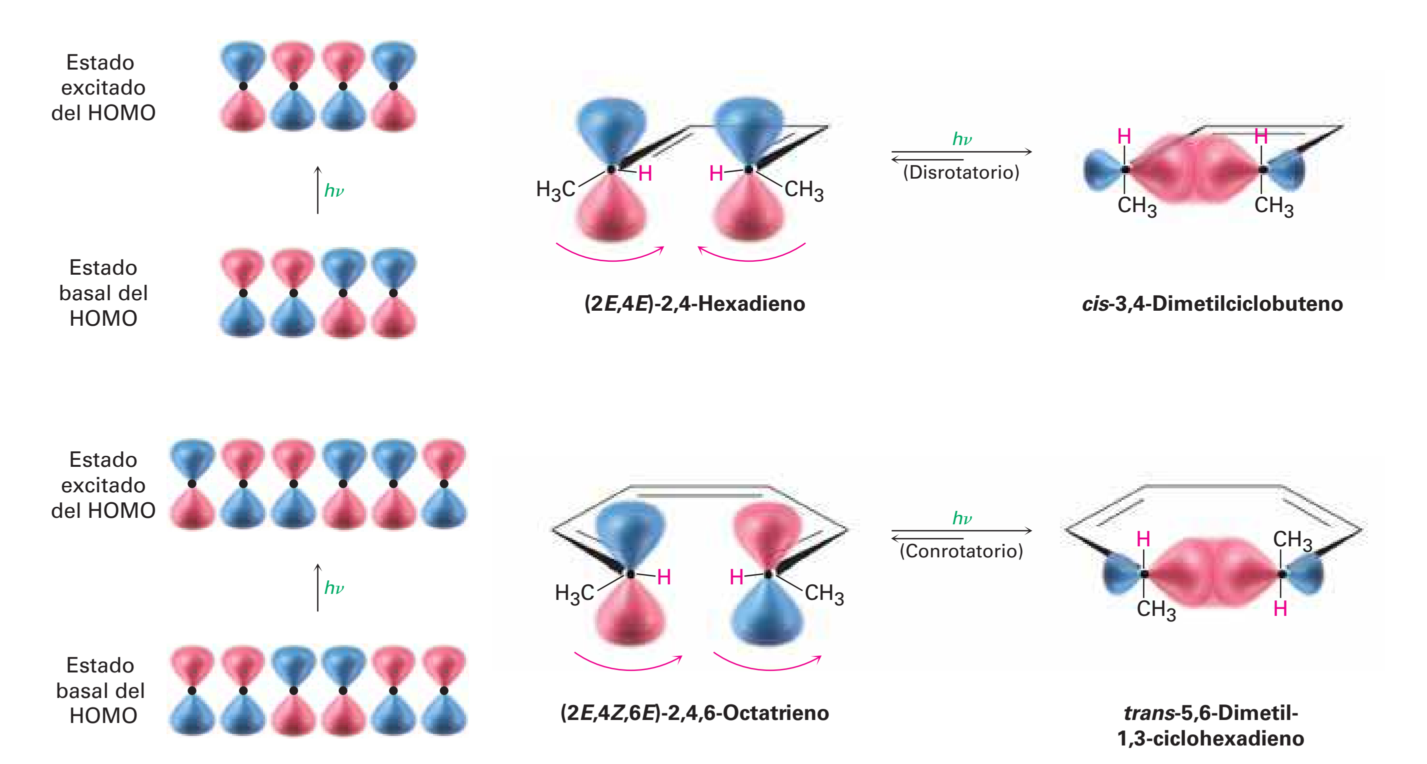


Figura 30.7 Ciclaciones fotoquímicas de dienos y trienos conjugados. Los dos procesos ocurren con estereoquímica diferente debido a las simetrías distintas de sus orbitales.

Las reacciones electrocíclicas térmicas y fotoquímicas *siempre* tienen lugar con estereoquímica opuesta debido a que las simetrías de los orbitales frontera siempre son distintas. La tabla 30.1 da algunas reglas sencillas que hacen posible predecir la estereoquímica de las reacciones electrocíclicas.

Tabla 30.1 Reglas estereoquímicas para las reacciones electrocíclicas

Pares de electrones (enlaces dobles)	Reacción térmica	Reacción fotoquímica
Número par	Conrotatorio	Disrotatorio
Número impar	Disrotatorio	Conrotatorio

Problema 30.4

¿Qué producto esperaría obtener de la ciclación fotoquímica del (2*E*,4*Z*,6*E*)-2,4,6-octatrieno? ¿Y del (2*E*,4*Z*,6*Z*)-2,4,6-octatrieno?

30.5 Reacciones de cicloadición

Una **reacción de cicloadición** es aquella en la cual dos moléculas insaturadas se adicionan entre sí, produciendo un producto cíclico. Al igual que con las reacciones electrocíclicas, las cicloadiciones son controladas por la simetría de los orbitales de los reactivos. Con frecuencia los procesos simétricamente permitidos ocurren con facilidad, pero los procesos simétricamente no permitidos difícilmente suceden y sólo por rutas no concertadas. Observe los dos ejemplos para ver cómo difieren.

La reacción de cicloadición de Diels-Alder **(sección 14.4)** es un proceso pericíclico que tiene lugar entre un dieno (cuatro electrones π) y un dienófilo (dos electrones π) para generar como producto un ciclohexeno. Se conocen varios miles de ejemplos de reacciones de Diels-Alder. Con frecuencia suceden fácilmente a temperatura ambiente o ligeramente por arriba de ésta, y son estereoespecíficas respecto a los sustituyentes; por ejemplo, la reacción a temperatura ambiente entre el 1,3-butadieno y el maleato dietílico (cis) genera exclusivamente como producto el ciclohexeno cis-disustituido. Una reacción similar entre el 1,3-butadieno y el fumarato dietílico (trans) genera exclusivamente el producto trans-disustituido.

En contraste con la reacción de Diels-Alder de [4 + 2] electrones π, la cicloadición térmica de [2 + 2] electrones π entre dos alquenos no ocurre, sólo tiene lugar la cicloadición fotoquímica [2 + 2] para generar productos del ciclobutano.

Dos alquenos —Calor→ *Sin reacción*

Dos alquenos —$h\nu$→ Un ciclobutano

Para que tenga éxito una cicloadición, los lóbulos terminales π de los dos reactivos deben tener la simetría correcta para que ocurra la formación del enlace. Esto puede suceder en cualquiera de dos formas, llamadas *suprafacial* y *antarafacial*. Las cicloadiciones **suprafaciales** tienen lugar cuando ocurre una interacción de enlace entre los lóbulos en la misma cara de un reactivo y los lóbulos en la misma cara del otro reactivo. Las cicloadiciones **antarafaciales** tienen lugar cuando ocurre una interacción de enlace entre los lóbulos en la misma cara de un reactivo y los lóbulos en las caras *opuestas* del otro reactivo **(figura 30.8)**.

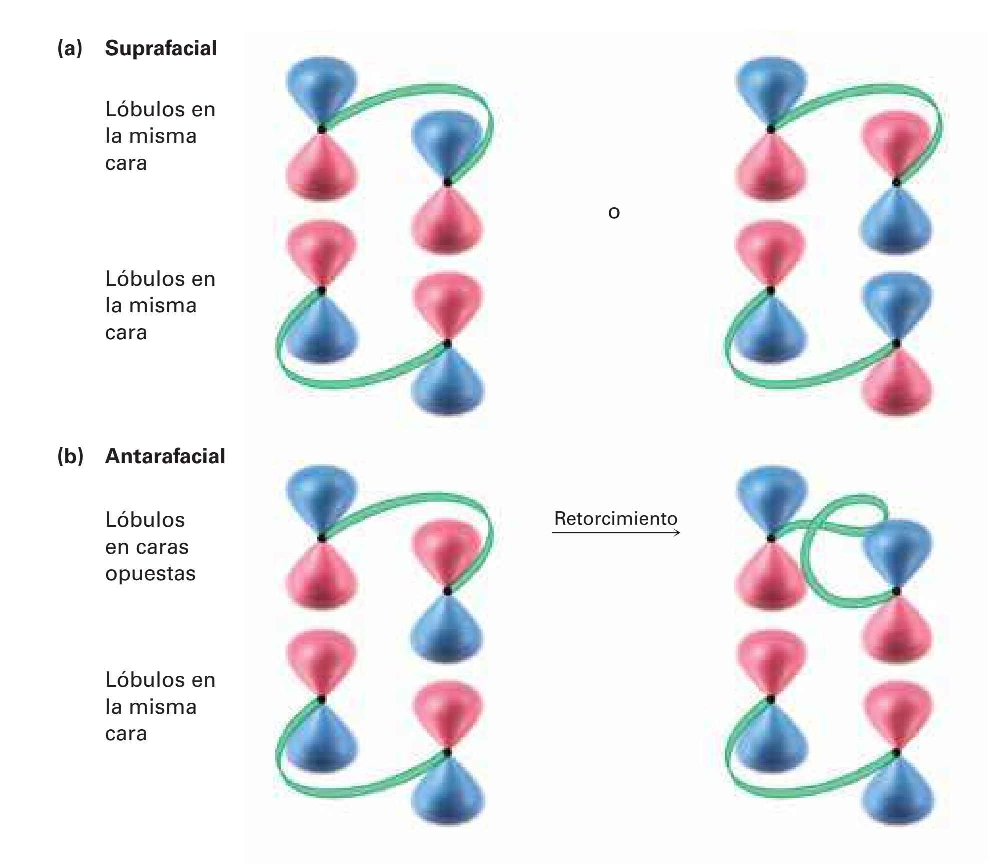


Figura 30.8 **(a)** La cicloadición suprafacial ocurre cuando hay enlace entre los lóbulos en la misma cara de un reactivo y los lóbulos en la misma cara del otro reactivo. **(b)** La cicloadición antarafacial ocurre cuando hay enlace entre los lóbulos en la misma cara de un reactivo y los lóbulos en las caras opuestas del otro, lo que requiere un retorcimiento en un sistema π.

Nótese que las cicloadiciones suprafacial y antarafacial son simétricamente permitidas; sin embargo, con frecuencia las restricciones geométricas dificultan las reacciones antarafaciales debido a que debe haber un retorcimiento del sistema de orbitales π en uno de los reactivos; por lo tanto, las cicloadiciones suprafaciales son las más comunes para los sistemas π pequeños.

30.6 Estereoquímica de las cicloadiciones

¿Cómo podemos predecir si una reacción de cicloadición dada ocurrirá con geometría suprafacial o antarafacial? De acuerdo con la teoría de los orbitales frontera, una reacción de cicloadición tiene lugar cuando ocurre una interacción de enlace entre el HOMO de un reactivo y el LUMO del otro. Una explicación intuitiva de esta regla es imaginar que un reactivo dona electrones al otro. Al igual que con las reacciones electrocíclicas, los electrones en el HOMO del primer reactivo son los que están menos retenidos (sujetados) y los que más probablemente se donan. Pero cuando el segundo reactivo acepta estos electrones, deben ir a un orbital desocupado, el LUMO.

Para una cicloadición de [4 + 2] electrones π (reacción de Diels-Alder), seleccione arbitrariamente el LUMO del dieno y el HOMO del alqueno. Las simetrías de los dos orbitales en estado basal son tales que el enlace de los lóbulos terminales puede ocurrir con geometría suprafacial **(figura 30.9)**, por lo que la reacción de Diels-Alder sucede fácilmente en condiciones térmicas. Nótese que, al igual que con las reacciones electrocíclicas, sólo necesitamos preocuparnos por los lóbulos terminales. Para propósitos de predicción, no es necesario considerar las interacciones entre los lóbulos interiores.

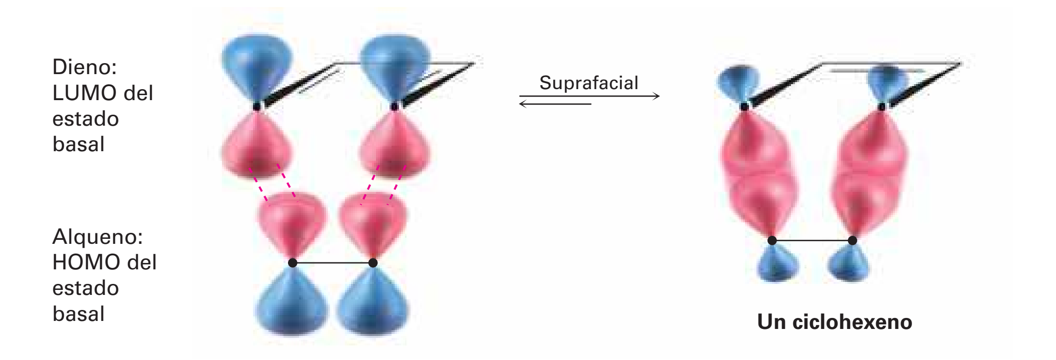


Figura 30.9 Interacción del LUMO de un dieno y el HOMO de un alqueno en una reacción de cicloadición suprafacial [4 + 2] (reacción de Diels-Alder).

En contraste con la reacción de Diels-Alder térmica [4 + 2], la cicloadición [2 + 2] de dos alquenos para producir un ciclobutano sólo puede observarse fotoquímicamente. La explicación viene de los argumentos de simetría de los orbitales. Observando el HOMO del estado basal de un alqueno y el LUMO del segundo alqueno, es evidente que una cicloadición térmica [2 + 2] debe suceder por una ruta antarafacial **(figura 30.10a)**; sin embargo, las restricciones geométricas dificultan el estado de transición antarafacial por lo que no se observan cicloadiciones térmicas [2 + 2] concertadas.

En contraste con los procesos térmicos, *se* observan cicloadiciones fotoquímicas [2 + 2]. La irradiación de un alqueno con luz UV excita un electrón de ψ_1, el HOMO del estado basal, a ψ_2*, el cual se vuelve el HOMO del estado excitado. La interacción entre el HOMO del estado excitado de un alqueno y el LUMO del segundo alqueno permite que ocurra una reacción de cicloadición fotoquímica [2 + 2] por una ruta suprafacial (figura 30.10b).

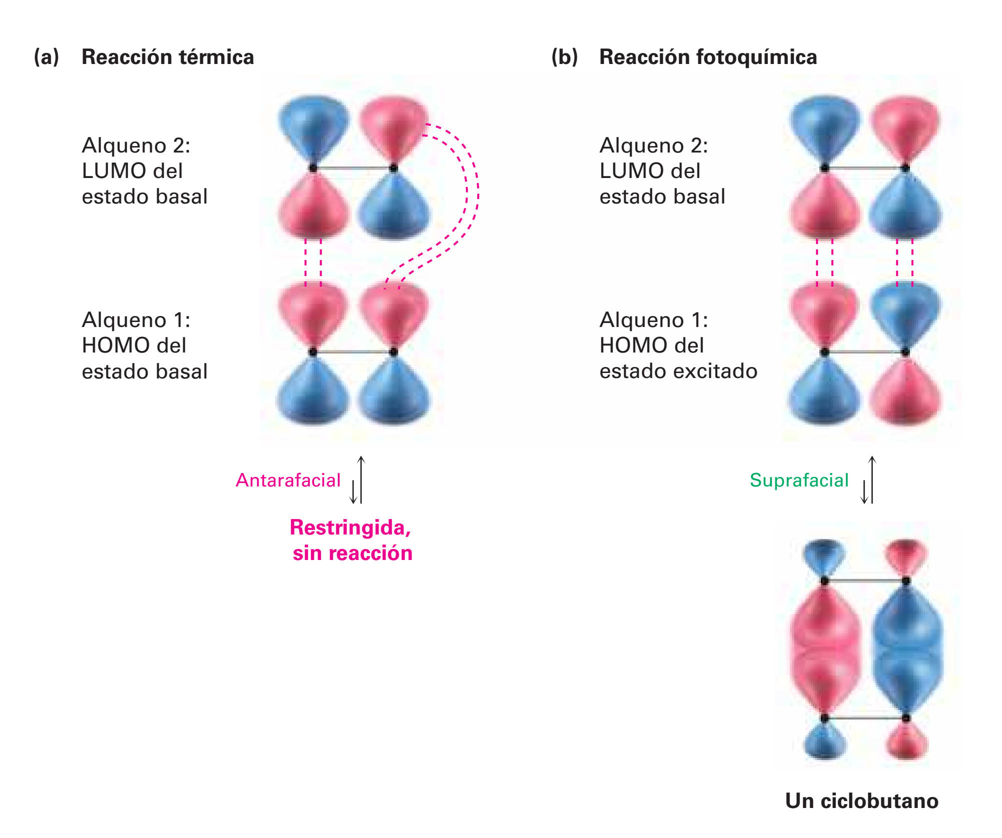


Figura 30.10 **(a)** La interacción de un HOMO del estado basal y un LUMO del estado basal en una posible cicloadición [2 + 2] no ocurre térmicamente debido a que la geometría antarafacial está muy restringida. **(b)** Sin embargo, la interacción de un HOMO del estado excitado y un LUMO del estado basal en una cicloadición fotoquímica [2 + 2] está menos restringida y ocurre con geometría suprafacial.

La reacción de cicloadición fotoquímica [2 + 2] ocurre sin complicaciones y representa uno de los mejores métodos conocidos para la síntesis de anillos de ciclobutano. Por ejemplo:

O + $\xrightarrow{h\nu}$ O H H

2-Ciclohexenona **2-Metilpropeno** **(40%)**

Las reacciones de cicloadición térmicas y fotoquímicas siempre tienen lugar con estereoquímica opuesta. Al igual que con las reacciones electrocíclicas, podemos categorizar las cicloadiciones de acuerdo con el número total de pares de electrones (enlaces dobles) involucrados en el rearreglo; por lo tanto, una reacción de Diels-Alder térmica [4 + 2] entre un dieno y un dienófilo involucra un número impar (tres) de pares de electrones y tiene lugar por una ruta suprafacial. Una reacción térmica [2 + 2] entre dos alquenos involucra un número par (dos) de pares de electrones y debe suceder por una ruta antarafacial. Para las ciclaciones fotoquímicas, se invierten estas selectividades. En la tabla 30.2 se dan las reglas generales.

Tabla 30.2 Reglas estereoquímicas para las reacciones de cicloadición

Pares de electrones (enlaces dobles)	Reacción térmica	Reacción fotoquímica
Número par	Antarafacial	Suprafacial
Número impar	Suprafacial	Antarafacial

Problema 30.5

¿Qué estereoquímica esperaría para el producto de la reacción de Diels-Alder entre (2*E*,4*E*)-2,4-hexadieno y etileno? ¿Qué estereoquímica esperaría si en su lugar se utilizara (2*E*,4*Z*)-2,4-hexadieno?

Problema 30.6

El 1,3-ciclopentadieno reacciona con cicloheptatrienona para dar el producto que se muestra. Diga qué tipo de reacción está involucrada y explique el resultado observado. ¿La reacción es suprafacial o antarafacial?

Ciclopentadieno + Cicloheptatrienona ⇌ (Calor)

Ciclopentadieno **Cicloheptatrienona**

30.7 Rearreglos sigmatrópicos

Un **rearreglo sigmatrópico**, el tercer tipo general de reacción pericíclica, es un proceso en el que un átomo o un grupo sustituyente unido mediante un enlace σ, migra a través de un sistema electrónico π de una posición a otra. Se rompe un enlace σ en la reacción, se mueven los enlaces π y en el producto se forma un nuevo enlace σ. El grupo unido por un enlace σ puede estar en el extremo o en medio del sistema π, como ilustran los siguientes rearreglos [1,5] y [3,3].

Un rearreglo sigmatrópico [1,5]

Enlace σ roto **Enlace σ formado**

Un 1,3-dieno **Estado de transición cíclico** **Un 1,3-dieno**

Un rearreglo sigmatrópico [3,3]

Enlace σ roto **Enlace σ formado**

Un éter alil vinílico **Estado de transición cíclico** **Una cetona insaturada**

Las notaciones [1,5] y [3,3] describen el tipo de rearreglo que está ocurriendo. Los números se refieren a los dos grupos conectados por el enlace σ en el reactivo y designan las posiciones en aquellos grupos a los que ocurre la migración; por ejemplo, en el rearreglo sigmatrópico [1,5] de un 1,3-dieno, los dos grupos conectados por el enlace σ son un átomo de hidrógeno y un grupo pentadienilo. La migración ocurre a la posición 1 del grupo H (la única posibilidad) y a la posición 5 del grupo pentadienilo. En el rearreglo de Claisen [3,3] **(sección 18.4)**, los dos grupos conectados por el enlace σ son un grupo alílico y un grupo éter vinílico. La migración ocurre a la posición 3 del grupo alílico y también a la posición 3 del éter vinílico.

Los rearreglos sigmatrópicos, al igual que las reacciones electrocíclicas y las cicloadiciones, son controlados por las simetrías de los orbitales. Existen dos modos posibles de reacción: la migración de un grupo a través de la misma cara del sistema π es *suprafacial* y la migración de un grupo de una cara del sistema π a la otra cara es *antarafacial* **(figura 30.11)**.

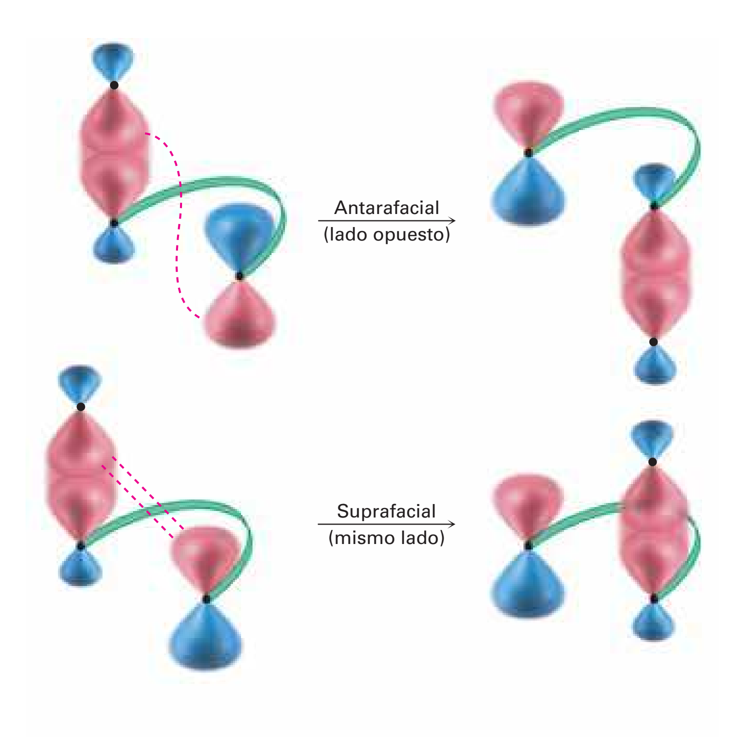


Figura 30.11 Rearreglos sigmatrópicos antarafacial y suprafacial.

Los rearreglos sigmatrópicos suprafacial y antarafacial son simétricamente permitidos, pero con frecuencia los rearreglos suprafaciales son más fáciles por razones geométricas. Las reglas para los rearreglos sigmatrópicos son idénticas a las de las reacciones de cicloadición (tabla 30.3).

Tabla 30.3 Reglas estereoquímicas para los rearreglos sigmatrópicos

Pares de electrones (enlaces dobles)	Reacción térmica	Reacción fotoquímica
Número par	Antarafacial	Suprafacial
Número impar	Suprafacial	Antarafacial

Problema 30.7

Clasifique la reacción sigmatrópica siguiente por orden [x, y] y diga si procederá con estereoquímica suprafacial o antarafacial:

H ⇌ H

30.8 Algunos ejemplos de rearreglos sigmatrópicos

Debido a que los rearreglos sigmatrópicos [1,5] involucran tres pares de electrones (dos enlaces π y un enlace σ), las reglas de simetría de los orbitales en la tabla 30.3 predicen una reacción suprafacial. De hecho, el desplazamiento suprafacial [1,5] de un átomo de hidrógeno a través de dos enlaces dobles de un sistema π es uno de los rearreglos sigmatrópicos que más se observan comúnmente; por ejemplo, el 5-metil-1,3-ciclopentadieno se rearregla fácilmente a temperatura ambiente para generar una mezcla de productos 1-metil-, 2-metil- y 5-metil-sustituidos.

H_3C H — Desplazamiento [1,5], 25 °C ⇌ CH_3 H H — Desplazamiento [1,5], 25 °C ⇌ CH_3 H H

Otro ejemplo, el calentamiento del 5,5,5-trideuterio-(1,3*Z*)-1,3-pentadieno ocasiona la distribución del deuterio entre las posiciones 1 y 5.

D D D H H — Desplazamiento [1,5], calor ⇌ D D D H H

Estos desplazamientos [1,5] de hidrógeno ocurren por una ruta suprafacial simétricamente permitida, como se ilustra en la **figura 30.12**; sin embargo, a diferencia de estos desplazamientos del hidrógeno térmicos sigmatrópicos [1,5], se desconocen los desplazamientos de hidrógeno térmicos [1,3]. Donde puedan ocurrir, tendrían que proceder por una ruta de reacción antarafacial restringida.

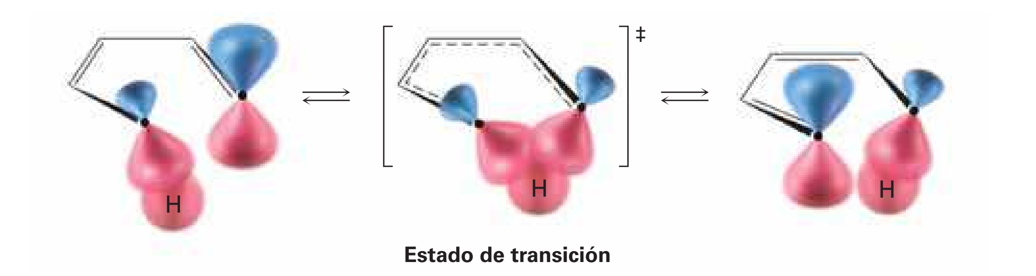


Figura 30.12 Una vista orbital de un desplazamiento de hidrógeno suprafacial [1,5].

Otras dos reacciones sigmatrópicas importantes son el *rearreglo de Claisen* de un éter alil arílico estudiado en la **sección 18.4** y el rearreglo de Cope de un 1,5-hexadieno. Estos dos, junto con la reacción de Diels-Alder, son las reacciones pericíclicas más útiles para la síntesis orgánica; se conocen varios miles de ejemplos de estas tres reacciones.

Rearreglo de Claisen

O [3,3] O H HO

Un éter alil arílico **Un *o*-alilfenol**

Rearreglo de Claisen

O [3,3] O

Un éter alil vinílico **Una cetona insaturada**

Rearreglo de Cope

CH_3 [3,3] CH_3

Un 1,5-dieno **Un 1,5-dieno isomérico**

Los rearreglos de Cope y de Claisen involucran la reorganización de un número impar de pares de electrones (dos enlaces π y un enlace σ), y reaccionan por medio de rutas suprafaciales **(figura 30.13)**.

Los ejemplos biológicos de reacciones pericíclicas son relativamente raros, aunque un ejemplo muy estudiado ocurre durante la biosíntesis en bacterias del aminoácido esencial fenilalanina. La fenilalanina se origina a partir del precursor corismato a través de un rearreglo de Claisen a prefenato, seguido por la descarboxilación a fenilpiruvato y una aminación reductiva (figura 30.14). Podría notar que la aminación reductiva del fenilpiruvato es la inversa exacta del proceso de transaminación explicado en la figura 29.14 en la página 1199, por el cual se desaminan los aminoácidos. Además, la aminación reductiva de cetonas es un método estándar para la preparación de aminas en el laboratorio, como vimos en la **sección 24.6**.

(a)

Rearreglo de Cope de un 1,5-hexadieno

(b)

Rearreglo de Claisen de un éter alil vinílico

Figura 30.13 Rearreglos suprafaciales de (a) Cope y (b) de Claisen.

Corismato

Prefenato

Fenilpiruvato

Fenilalanina

Figura 30.14 Ruta para la biosíntesis bacteriana de la fenilalanina a partir de corismato, que involucra un rearreglo de Claisen.

Problema 30.8

Proponga un mecanismo para explicar el hecho de que el calentamiento del 1-deuterioindeno distribuye la marca del isótopo a las tres posiciones en el anillo de cinco miembros.

1-Deuterioindeno

Problema 30.9

Cuando se calienta un éter alil fenílico 2,6-disustituido en un intento de rearreglo de Claisen, ocurre una migración para dar el producto *p*-alílico como resultado de dos reacciones pericíclicas secuenciales. Explique.

O CH3 H3C CH3 Calor OH H3C CH3 CH3

30.9 Un resumen de las reglas para las reacciones pericíclicas

¿Cómo puede recordar todas las reglas de las reacciones pericíclicas? El resumen de la información de las tablas 30.1 a 30.3 se puede condensar en una frase nemotécnica que proporciona una forma fácil de predecir los resultados estereoquímicos de cualquier reacción pericíclica:

[La frase nemotécnica debe formarse con las siglas TPCA.] (*TPCA*)
Las reacciones *T*érmicas con un número *P*ar de pares de electrones
son *C*onrotatorias o *A*ntarafaciales.

Un cambio de térmica a fotoquímica o de un número par a uno impar de pares de electrones cambia el resultado de conrotatorio/antarafacial a disrotatorio/suprafacial. Un cambio de térmica y par a fotoquímica e impar no ocasiona ninguna modificación debido a que dos negativos hacen un positivo.

En la tabla 30.4 se resumen las reglas de selección, conocerlas le proporciona la habilidad para predecir la estereoquímica de literalmente miles de reacciones pericíclicas.

Tabla 30.4 **Reglas estereoquímicas para las reacciones pericíclicas**

Estado electrónico	Pares de electrones	Estereoquímica
Estado basal (térmico)	Número par	Antara–con
	Número impar	Supra–dis
Estado excitado (fotoquímico)	Número par	Supra–dis
	Número impar	Antara–con

Problema 30.10

Prediga la estereoquímica de las siguientes reacciones pericíclicas:

(a) La ciclación térmica de un tetraeno conjugado
(b) La ciclación fotoquímica de un tetraeno conjugado
(c) Una cicloadición fotoquímica [4 + 4]
(d) Una cicloadición térmica [2 + 6]
(e) Un rearreglo sigmatrópico fotoquímico [3,5]

La síntesis de la vitamina D necesita dedicación y trabajo duro.

UNA MIRADA MÁS PROFUNDA

Vitamina D, la vitamina de los rayos solares

La vitamina D, descubierta en 1918, es el nombre general para dos compuestos relacionados, *colecalciferol* (vitamina D_3) y *ergocalciferol* (vitamina D_2). Ambos son derivados de los esteroides **(sección 27.6)** y únicamente difieren en la naturaleza de la cadena lateral hidrocarbonada unida al anillo de cinco miembros. El colecalciferol proviene de los productos derivados de la leche y del pescado; el ergocalciferol proviene de algunos vegetales.

La función de la vitamina D en el organismo es controlar la calcificación de los huesos al incrementar la absorción intestinal del calcio. Cuando está presente suficiente vitamina D, se absorbe aproximadamente 30% del calcio ingerido, pero en ausencia de vitamina D, la absorción de calcio desciende a alrededor del 10%; por lo tanto, una deficiencia de vitamina D conduce a un crecimiento óseo deficiente y a la enfermedad infantil conocida como *raquitismo* y *osteoporosis* en los adultos.

En realidad, ni la vitamina D_2 o D_3 están presentes en los alimentos. Más bien, los alimentos contienen las moléculas precursoras 7-deshidrocolesterol y ergosterol; sin embargo, en presencia de la luz solar ambos precursores se convierten en la capa epidérmica exterior de la piel en vitaminas activas, de ahí el pseudónimo para la vitamina D, “vitamina de los rayos solares”.

$h\nu$ → Desplazamiento de H [1,7] →

7-Deshidrocolesterol
Ergosterol

$R = CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)_2$
$R = CH(CH_3)CH{=}CHCH(CH_3)CH(CH_3)_2$

Colecalciferol
Ergocalciferol

Las reacciones pericíclicas son inusuales en los organismos vivos y la síntesis fotoquímica de la vitamina D es uno de los pocos ejemplos que han sido bien estudiados. La reacción sucede en dos pasos, una apertura electrocíclica del anillo de un ciclohexadieno para producir un hexatrieno de cadena abierta, seguida por un desplazamiento sigmatrópico [1,7] de H para producir un hexatrieno isomérico. Sólo la apertura electrocíclica inicial del anillo requiere la irradiación con luz ultravioleta denominada UVB de longitud de onda de 295 a 300 nm. El cambio sigmatrópico posterior [1,7] de H ocurre de manera espontánea por una isomerización térmica.

En seguida de la síntesis bajo la piel, un procesamiento metabólico posterior del colecalciferol y el ergocalciferol en el hígado y en los riñones introduce varios grupos —OH para dar la forma activa de la vitamina, calcitriol y ergocalcitriol.

Resumen

Una **reacción pericíclica** es la que tiene lugar en un solo paso a través de un estado de transición cíclico sin intermediarios. Existen tres clases principales de procesos pericíclicos: reacciones electrocíclicas, reacciones de cicloadición y rearreglos sigmatrópicos. La estereoquímica de estas reacciones está controlada por la simetría de los orbitales involucrados en la reorganización de los enlaces.

Las **reacciones electrocíclicas** involucran la ciclación de polienos acíclicos conjugados; por ejemplo, el 1,3,5-hexatrieno se cicla a 1,3-ciclohexadieno al calentarse. Las reacciones electrocíclicas pueden ocurrir por una ruta **conrotatoria** o **disrotatoria**, dependiendo de la simetría de los lóbulos del sistema π. La ciclación conrotatoria requiere que ambos lóbulos roten en la misma dirección, mientras que la ciclación disrotatoria requiere que los lóbulos roten en direcciones opuestas. El curso de la reacción en un caso específico puede encontrarse observando la simetría del **orbital molecular de mayor energía ocupado (HOMO)**.

Las **reacciones de cicloadición** son aquellas en las que dos moléculas insaturadas se adicionan entre sí para generar un producto cíclico; por ejemplo, la reacción de Diels-Alder entre un dieno (cuatro electrones π) y un dienófilo (dos electrones π) produce un ciclohexeno. Las cicloadiciones pueden tener lugar por una ruta **suprafacial** o **antarafacial**. La cicloadición suprafacial involucra la interacción entre los lóbulos en la misma cara de un componente y en la misma cara del segundo componente. La cicloadición antarafacial involucra la interacción entre los lóbulos en la misma cara de un componente y en las caras opuestas del otro componente. El curso de la reacción en un caso específico puede encontrarse observando la simetría del HOMO de un componente y el **orbital molecular de menor energía desocupado (LUMO)** del otro componente.

Los **rearreglos sigmatrópicos** involucran la migración de un grupo unido por un enlace σ a través de un sistema electrónico π; por ejemplo, el rearreglo de Claisen de un éter alil vinílico produce un compuesto carbonílico insaturado y el rearreglo de Cope de un 1,5-hexadieno produce un 1,5-hexadieno isomérico. Los rearreglos sigmatrópicos pueden ocurrir con estereoquímica suprafacial o antarafacial; las reglas de selección para un caso dado son las mismas que para las reacciones de cicloadición.

La estereoquímica de cualquier reacción pericíclica puede predecirse contando el número total de pares de electrones (enlaces) involucrado en la reorganización de los enlaces y siguiendo las reglas nemotécnicas antes presentadas. Esto es, las reacciones **térmicas** (estado basal) que involucran un número par de pares de electrones ocurren con estereoquímica conrotatoria o antarafacial. Las reglas exactamente opuestas se aplican a las **reacciones fotoquímicas** (estado excitado).

Términos clave

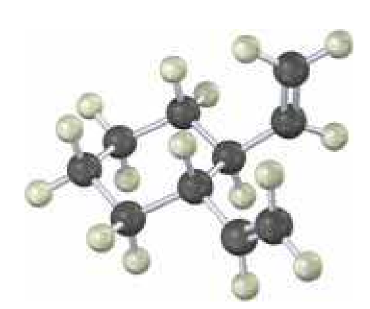
| Ejercicios

OWL Versiones interactivas de estos problemas están disponibles en OWL para Química orgánica.

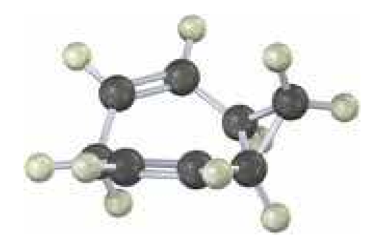
Visualización de la química

(Los problemas 30.1 a 30.10 aparecen dentro del capítulo.)

30.11 Prediga el producto obtenido cuando se calienta la siguiente sustancia:



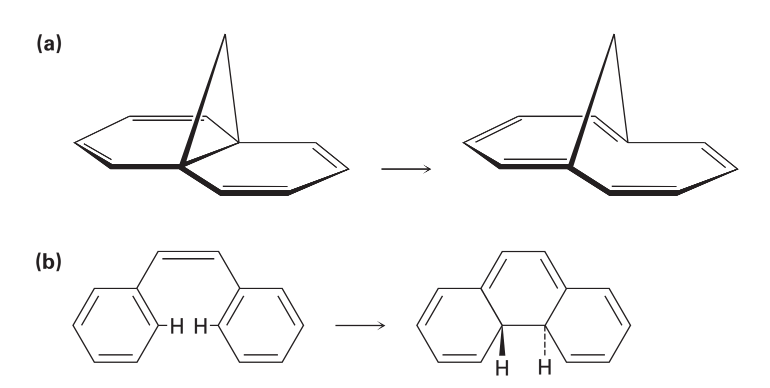
30.12 El espectro de ^{13}C-RMN del homotropilideno tomado a temperatura ambiente sólo muestra tres picos. Explique.



Problemas adicionales

Reacciones electrocíclicas

30.13 ¿Las siguientes reacciones tuvieron lugar en una forma conrotatoria o disrotatoria? ¿En qué condiciones, térmicas o fotoquímicas, realizaría cada una de las reacciones?



30.14 La siguiente isomerización térmica ocurre en condiciones relativamente suaves. Identifique la reacción pericíclica involucrada y muestre cómo ocurre el rearreglo.

C_6H_5, C_6H_5, CH_3, C_6H_5, C_6H_5, CD_3 ⇌ CH_3, C_6H_5, C_6H_5, CD_3, C_6H_5, C_6H_5

30.15 ¿Esperaría que la siguiente reacción proceda en una forma conrotatoria o disrotatoria? Muestre la estereoquímica del producto ciclobuteno y explique su respuesta.

$h\nu$ (H, H)

30.16 El calentamiento del (1*Z*,3*Z*,5*Z*)-1,3,5-ciclononatrieno a 100 °C ocasiona una ciclación y la formación de un producto bicíclico. ¿La reacción es conrotatoria o disrotatoria? ¿Cuál es la relación estereoquímica de los dos hidrógenos en las uniones del anillo, cis o trans?

100 °C (H, H)

(1*Z*,3*Z*,5*Z*)-1,3,5-Ciclononatrieno

30.17 Se ha ciclado el (2*E*,4*Z*,6*Z*,8*E*)-2,4,6,8-decatetraeno para dar 7,8-dimetil-1,3,5-ciclooctatrieno. Prediga la forma de cierre del anillo —conrotatoria o disrotatoria— para las reacciones térmica y fotoquímica, y prediga la estereoquímica del producto en cada caso.

30.18 Resuelva el problema 30.17 para las ciclaciones térmica y fotoquímica del (2*E*,4*Z*,6*Z*,8*Z*)-2,4,6,8-decatetraeno.

30.19 El ciclohexadecaoctaeno que se muestra se isomeriza en dos isómeros diferentes, dependiendo de las condiciones de reacción. Explique los resultados obtenidos e indique si cada reacción es conrotatoria o disrotatoria.

Calor

$h\nu$

Reacciones de cicloadición

30.20 ¿Cuál de las siguientes reacciones es más probable que ocurra? Explique.

Calor 2

Calor 2

30.21 La siguiente reacción sucede en dos pasos, uno de los cuales es una cicloadición y el otro es una cicloadición *inversa*. Identifique las dos reacciones pericíclicas y muestre cómo ocurren.

Calor

30.22 Dos reacciones pericíclicas secuenciales están involucradas en la síntesis del siguiente furano. Identifíquelas y proponga un mecanismo para la transformación.

Calor

Rearreglos sigmatrónicos

30.23 Prediga el producto de la siguiente reacción pericíclica. ¿Este desplazamiento [5,5] es un proceso suprafacial o antarafacial?

O CH_3 [5,5] Calor ?

30.24 Proponga un mecanismo pericíclico para explicar la siguiente trasformación:

OH Calor O H

30.25 Los ciclopropanos sustituidos con un grupo vinilo experimentan un rearreglo térmico para producir ciclopentenos. Proponga un mecanismo para la reacción e identifique el proceso pericíclico involucrado.

Calor

Vinilciclopropano **Ciclopenteno**

30.26 La siguiente síntesis de dienonas ocurre rápidamente. Proponga un mecanismo que explique los resultados e identifique el tipo de reacción pericíclica involucrada.

O Catalizador ácido Calor O

30.27 La karahanaenona, un terpenoide aislado a partir del aceite de lúpulo, ha sido sintetizada por la reacción térmica que se muestra. Identifique el tipo de reacción pericíclica y explique cómo se forma la karahanaenona.

CH_3 CH_3 O CH_2 CH_3 Calor O H_3C H_3C CH_3

Karahanaenona

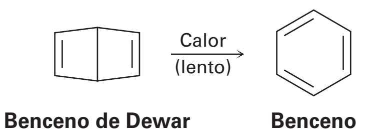
Problemas generales

30.28 ¿Qué estereoquímica —antarafacial o suprafacial— esperaría observar en las siguientes reacciones?

(a) Un rearreglo sigmatrópico fotoquímico [1,5]
(b) Una cicloadición térmica [4 + 6]
(c) Un rearreglo sigmatrópico térmico [1,7]
(d) Una cicloadición fotoquímica [2 + 6]

30.29 El siguiente rearreglo térmico involucra dos reacciones pericíclicas en secuencia. Identifíquelas y proponga un mecanismo que explique el resultado obtenido.

30.30 El biciclohexadieno, también conocido como *benceno de Dewar*, es extremadamente estable a pesar del hecho de que su rearreglo a benceno es favorecido energéticamente. Explique por qué el rearreglo es tan lento.

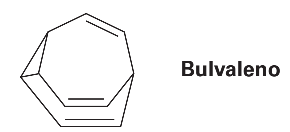


30.31 La apertura del anillo del isómero *trans*-ciclobuteno que se muestra sucede a una temperatura mucho más baja que la apertura del anillo similar del isómero *cis*-ciclobuteno. Explique el efecto de la temperatura e identifique la estereoquímica de cada reacción como conrotatoria o disrotatoria.

30.32 La fotólisis del isómero *cis*-ciclobuteno en el problema 30.25 produce *cis*-ciclododecaeno-7-ino, pero la fotólisis del isómero trans produce *trans*-ciclododecaeno-7-ino. Explique estos resultados e identifique el tipo y la estereoquímica de la reacción pericíclica.

www.elsolucionario.org

30.33 El espectro de ^{1}H-RMN del bulvaleno a 100 °C sólo consiste de un único pico en 4.22 δ. Explique.



30.34 El siguiente rearreglo fue diseñado y realizado para probar la estereoquímica de los desplazamientos de hidrógeno sigmatrópicos [1,5]. Explique cómo el resultado observado confirma las predicciones de la simetría de los orbitales.

30.35 La siguiente reacción es un ejemplo de un rearreglo sigmatrópico [2,3]. ¿Esperaría que la reacción sea suprafacial o antarafacial? Explique.

30.36 Cuando se calienta el compuesto que tiene un ciclobuteno fusionado a un anillo de cinco miembros, se forma el (1*Z*,3*Z*)-1,3-cicloheptadieno. Sin embargo, cuando se calienta el compuesto relacionado que tiene un ciclobuteno fusionado a un anillo de ocho miembros, se forma el (1*E*,3*Z*)-1,3-ciclodecadieno. Explique estos resultados y sugiera una razón de por qué la apertura del anillo de ocho miembros ocurre a temperatura más baja.

30.37 De acuerdo con su respuesta al problema 30.36, explique por qué se forma una mezcla de productos en la reacción siguiente:

30.38 La hormona sexual estrona ha sido sintetizada por una ruta que involucra el siguiente paso. Identifique las reacciones pericíclicas involucradas y proponga un mecanismo.

CH_3 O CH_3O H Calor CH_3 O H H H H CH_3O

Éter metílico de estrona

30.39 El ácido coronofácico, una toxina bacteriana, fue sintetizado utilizando un paso clave que involucra tres reacciones pericíclicas secuenciales. Identifíquelas y proponga un mecanismo para la transformación global. ¿Cómo completaría la síntesis?

Et H O O H O CH_3 CH_3 185 °C Et H H O O H O + H_3C CH_3

?

Et H H O HO_2C H

Ácido coronofácico

30.40 Se ha observado el siguiente rearreglo del ion *N*-alil-*N*,*N*-dimetilanilinio. Proponga un mecanismo.

H_3C CH_3 $\overset{+}{N}$ Calor $\overset{+}{N}H(CH_3)_2$

Ion *N*-alil-*N*,*N*-dimetilanilinio **Ion *o*-alil-*N*,*N*-dimetilanilinio**

30.41 Las gafas de sol de plástico fotocrómico se basan en el siguiente rearreglo reversible de un medio de contraste dentro de las lentes, que se produce cuando éstas son expuestas a la luz del sol. El tinte original absorbe la luz ultravioleta, pero no la luz visible y por tanto es incoloro, mientras que el producto del rearreglo absorbe la luz visible y por tanto es oscuro.

O $h\nu$ O

(Incoloro) **(Oscuro)**

(a) Muestre el mecanismo del rearreglo.
(b) ¿Por qué el producto del rearreglo absorbe una longitud de onda mayor (luz visible) que el tinte original (UV)?

31

Si usted anda en bicicleta, ¡utilice el casco! La mayoría de los cascos están hechos de dos polímeros diferentes, una dura carcasa de policarbonato y una capa interna de poliestireno. © Dattatreya / Alamy

Polímeros sintéticos

Los polímeros son una parte fundamental del mundo moderno, que se utilizan en todo, desde tazas de café hasta automóviles y en la ropa. Asimismo, en medicina su importancia va en aumento para propósitos tan diversos como marcapasos y válvulas cardiacas artificiales y suturas biodegradables.

Hemos visto en varias ocasiones en los capítulos anteriores que un **polímero**, ya sea sintético o biológico, es una molécula grande constituida por varias unidades más pequeñas, o **monómeros**, unidos repetitivamente entre sí; por ejemplo, el polietileno es un polímero sintético preparado a partir del etileno **(sección 8.10)**, el nylon es una poliamida sintética preparada a partir de un diácido y una diamina **(sección 21.9)**, y las proteínas son poliamidas biológicas preparadas a partir de aminoácidos. Nótese que con frecuencia los polímeros se representan indicando sus unidades que se repiten entre paréntesis; por ejemplo, la unidad repetida en el poliestireno proviene del monómero estireno.

$$H_2C{=}CH\text{–}C_6H_5 \longrightarrow \left[\text{–}CH_2\text{–}CH(C_6H_5)\text{–}\right]_n$$

Estireno — **Poliestireno**

¿Por qué este capítulo? Nuestro tratamiento de los polímeros hasta el momento se ha dispersado en varios capítulos, pero ahora es tiempo de tomar una vista más amplia. En el capítulo presente veremos con más detalle cómo se preparan los polímeros y veremos cómo se correlaciona la estructura de los polímeros con sus propiedades físicas. Ningún curso de química orgánica está completo sin estudiar los polímeros.

31.1 Polímeros de crecimiento en cadena

Los polímeros sintéticos se clasifican por su método de síntesis como de *crecimiento en cadena* o de *crecimiento por pasos*. Las categorías son un poco imprecisas pero de todas maneras proveen una distinción útil. Los polímeros de crecimiento en cadena se producen por la polimerización de una reacción en cadena en la que se adiciona un iniciador a un enlace doble carbono-carbono de un sustrato insaturado (un *monómero de vinilo*) para producir un intermediario reactivo. Este intermediario reacciona con una segunda molécula de monómero para producir un intermediario nuevo, el cual reacciona con una tercera unidad de monómero y así sucesivamente.

El iniciador puede ser un radical libre, un ácido o una base. Históricamente, como vimos en la **sección 8.10**, la polimerización por radicales fue el método más común debido a que puede realizarse prácticamente con cualquier monómero de vinilo.

Calor

2

2

+ $2\ CO_2$

Peróxido de benzoilo

Radical benzoiloxi

Radical fenilo (Ph ·)

$Ph\cdot + H_2C{=}CH_2 \longrightarrow Ph{-}CH_2CH_2\cdot \xrightarrow{\text{Repetido muchas veces}} Ph{-}(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2\cdot$

Por el contrario, la polimerización catalizada por un ácido (catiónica) sólo es eficiente con monómeros de vinilo que contienen un grupo donador de electrones (GDE) capaz de estabilizar el carbocatión intermediario en la cadena portadora.

A—H + $H_2C{=}CH$(GDE) ⟶ [H—CH_2—CH^+(GDE) + $H_2C{=}CH$(GDE) ⟶ CH_3CH(GDE)—CH_2CH^+(GDE)] $\xrightarrow{\text{Repetir}}$ $(CH_2{-}CH(GDE))_n$

donde GDE = un grupo donador de electrones

El isobutileno (2-metilpropeno) es un buen ejemplo de un monómero que se polimeriza rápidamente en condiciones catiónicas. La reacción se realiza comercialmente a −80 °C, utilizando BF_3 y una pequeña cantidad de agua para generar el catalizador $BF_3OH^-\ H^+$. El producto se utiliza en la manufactura de las cámaras de llantas de camiones y bicicletas.

$H_2C{=}C(CH_3)_2 \xrightarrow{BF_3OH^-\ H^+} (CH_2{-}C(CH_3)_2)_n$

Isobutileno **Poliisobutileno**

Los monómeros de vinilo con grupos atractores de electrones (GAE) pueden ser polimerizados por catalizadores básicos (aniónicos). El paso de la cadena portadora es la adición nucleofílica conjugada de un anión al monómero insaturado **(sección 19.13)**.

$Nu{:}^-$ + $H_2C{=}CH$(GAE) ⟶ [Nu—CH_2—$CH{:}^-$(GAE) + $H_2C{=}CH$(GAE) ⟶ $NuCH_2CH$(GAE)—$CH_2CH{:}^-$(GAE)] $\xrightarrow{\text{Repetir}}$ $(CH_2{-}CH(GAE))_n$

donde GAE = un grupo atractor de electrones

El acrilonitrilo ($H_2C{=}CHCN$), el metacrilato de metilo [$H_2C{=}C(CH_3)CO_2CH_3$] y el estireno ($H_2C{=}CHC_6H_5$) pueden polimerizarse aniónicamente; por ejemplo, el polies-

tireno de las tazas térmicas de café se prepara por la polimerización aniónica del estireno que utiliza butil-litio como catalizador.

Bu:⁻ Li⁺ $H_2C{=}CH$ (Estireno) → [Bu—CH_2—CH:⁻ + $H_2C{=}CH$ →] —Repetir→ (CH_2—CH)$_n$ (Poliestireno)

Estireno **Poliestireno**

Un ejemplo interesante de la polimerización aniónica explica las propiedades notables del "superpegamento", una gota del cual puede soportar hasta 2000 lb. El superpegamento es simplemente una disolución de α-cianoacrilato de metilo puro, la cual tiene dos grupos atractores de electrones que hacen particularmente fácil la adición aniónica. Son suficientes pequeñas cantidades de agua o de bases en la superficie de un objeto para iniciar la polimerización del cianoacrilato y unir los artículos entre sí. La piel es una buena fuente de los iniciadores básicos necesarios; en muchos casos los usuarios han comprobado que sus dedos quedan pegados entre sí después de tocar inadvertidamente el superpegamento. Es tan bueno el superpegamento para unir entre sí los tejidos, que los ésteres de cianoacrilato relacionados como el *Dermabond* se utilizan en los hospitales para cerrar heridas en lugar de suturarlas.

Nu: + $H_2C{=}C(C{\equiv}N)(C(=O)OCH_3)$ → [Nu—CH_2—C:⁻$(C{\equiv}N)(C(=O)OCH_3)$] ⟹ (CH_2—C$(CN)(CO_2CH_3)$)$_n$

α-Cianoacrilato de metilo

$H_2C{=}C(C{\equiv}N)$—C(=O)—$OCH_2CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$

Dermabond
(α-cianoacrilato de 2-etilhexilo)

Problema 31.1

Ordene los siguientes monómeros según su reactividad esperada hacia la polimerización catiónica y explique su respuesta:

$$H_2C{=}CHCH_3,\ H_2C{=}CHCl,\ H_2C{=}CH{-}C_6H_5,\ H_2C{=}CHCO_2CH_3$$

Problema 31.2

Ordene los siguientes monómeros según su reactividad esperada hacia la polimerización aniónica y explique su respuesta:

$$H_2C{=}CHCH_3,\ H_2C{=}CHC{=}N,\ H_2C{=}CHC_6H_5$$

Problema 31.3

El poliestireno se produce comercialmente por la reacción del estireno con butil-litio como iniciador aniónico. Utilizando estructuras resonantes, explique cómo se estabiliza el intermediario de la cadena portadora.

31.2 Estereoquímica de la polimerización: catalizadores de Ziegler-Natta

Aunque no lo hemos señalado, la polimerización de un monómero de vinilo sustituido puede conducir a un polímero con numerosos centros quirales en su cadena; por ejemplo, el propileno podría polimerizarse con cualquiera de los tres resultados estereoquímicos que se muestran en la **figura 31.1**. El polímero que tiene todos los grupos metilo en el mismo lado del esqueleto en zigzag se llama **isotáctico**; el que tiene los grupos metilo alternados de manera regular en lados opuestos del esqueleto se conoce como **sindiotáctico** y el que tiene los grupos metilo orientados aleatoriamente es **atáctico**.

Figura 31.1 Formas isotáctica, sindiotáctica y atáctica del polipropileno.

Las tres formas estereoquímicas distintas del polipropileno tienen propiedades diferentes y pueden prepararse al utilizar el catalizador correcto para la polimerización. La polimerización del propileno al utilizar iniciadores radicales libres no funciona bien, pero la polimerización al emplear *catalizadores de Ziegler-Natta* permite la preparación de polipropileno isotáctico, sindiotáctico y atáctico.

Los **catalizadores de Ziegler-Natta** existen en varias formulaciones diferentes y son complejos organometálicos de metales de transición preparados por el tratamiento de un alquilaluminio con un compuesto de titanio. El trietilaluminio y el tetracloruro de titanio forman una preparación típica.

$$(CH_3CH_2)_3Al \ + \ TiCl_4 \ \rightarrow \ \text{Un catalizador de Ziegler-Natta}$$

Después de su introducción en 1953, los catalizadores de Ziegler-Natta revolucionaron el campo de la química de los polímeros debido a dos ventajas: primera, los

polímeros resultantes son lineales, con prácticamente ninguna ramificación en la cadena y son estereoquímicamente controlables. Pueden producirse las formas isotáctica, sindiotáctica y atáctica, dependiendo del sistema de catalizador utilizado.

La forma activa de un catalizador de Ziegler-Natta es un intermediario alquiltitanio con un sitio de coordinación vacante en el metal. Ocurre la coordinación de un monómero de alqueno al titanio y el alqueno coordinado se inserta en el enlace carbono-titanio para extender la cadena del alquilo. Un nuevo sitio de coordinación se abre durante el paso de inserción, por lo que el proceso se repite indefinidamente.

Ti—CH_2CH_2—R (Sitio de coordinación vacante) $\xrightarrow{H_2C=CH_2}$ Ti($H_2C=CH_2$)—CH_2CH_2—R $\longrightarrow$ Ti—$CH_2CH_2CH_2CH_2$—R (Sitio de coordinación vacante)

El polietileno lineal producido por el proceso de Ziegler-Natta, llamado *polietileno de alta densidad*, es un polímero altamente cristalino con 4000 a 7000 unidades de etileno por cadena y pesos moleculares en el intervalo de 100,000 a 200,000 uma. El polietileno de alta densidad tiene mayor fuerza y resistencia al calor que el producto ramificado de la polimerización inducida por radicales, llamado *polietileno de baja densidad*, y se utiliza para producir botellas de plástico que se pueden comprimir y utensilios de cocina moldeados.

Se producen polietilenos de masas moleculares aún más grandes para aplicaciones especiales. El llamado polietileno de elevada masa molecular (EMM) contiene de 10,000 a 18,000 unidades de monómero por cadena (PM = 300,000–500,000 uma) y se utiliza para tuberías y contenedores grandes. El polietileno de peso molecular ultraelevado (PMUE) contiene más de 100,000 unidades de monómero por cadena y tiene masas moleculares en el intervalo de 3,000,000 a 6,000,000 uma. Se utiliza en rodamientos, bandas transportadoras y chalecos antibalas entre otras aplicaciones que requieren una resistencia al desgaste inusual.

Problema 31.4

El cloruro de vinilideno, $H_2C{=}CCl_2$, no se polimeriza en formas isotáctica, sindiotáctica y atáctica. Explique.

Problema 31.5

Los polímeros como el polipropileno contienen un gran número de centros quirales; por lo tanto, ¿esperaría que las muestras del polipropileno isotáctico, sindiotáctico o atáctico roten el plano de la luz polarizada? Explique.

31.3 Copolímeros

Hasta este punto sólo hemos estudiado los **homopolímeros**, polímeros que se constituyen de unidades repetidas idénticas; sin embargo, en la práctica son más importantes los *copolímeros*. Los **copolímeros** se obtienen cuando dos o más monómeros diferentes se dejan polimerizar conjuntamente; por ejemplo, la copolimerización del

cloruro de vinilo con cloruro de vinilideno (1,1-dicloroetileno) en una relación 1:4 conduce al polímero Sarán.

$$H_2C{=}CH(Cl) + H_2C{=}CCl_2 \longrightarrow \left(\!-CH_2CH(Cl)-\right)_m\left(-CH_2CCl_2-\right)_n$$

Cloruro de vinilo; Cloruro de vinilideno; Sarán

La copolimerización de mezclas de monómeros con frecuencia conducen a materiales con propiedades muy diferentes a los de sus homopolímeros correspondientes, lo que da al químico especializado en polímeros gran flexibilidad para diseñar nuevos materiales. La tabla 31.1 enlista algunos copolímeros comunes y sus aplicaciones comerciales.

Tabla 31.1 Algunos copolímeros comunes y sus usos

Monómeros	Estructuras	Nombre comercial	Usos
Cloruro de vinilo Cloruro de vinilideno	$H_2C{=}CHCl$ + $H_2C{=}CCl_2$	Sarán	Fibras, empaques de alimentos
Estireno 1,3-Butadieno	$H_2C{=}CHC_6H_5$ + $H_2C{=}CH{-}CH{=}CH_2$	CEB (caucho de estireno-butadieno)	Neumáticos, artículos de hule
Hexafluoropropeno Fluoruro de vinilideno	$F_2C{=}CFCF_3$ + $H_2C{=}CF_2$	Vitón	Juntas, sellos
Acrilonitrilo 1,3-Butadieno	$H_2C{=}CHCN$ + $H_2C{=}CH{-}CH{=}CH_2$	Caucho de nitrilo	Adhesivos, mangueras
Isobutileno Isopreno	$H_2C{=}C(CH_3)_2$ + $H_2C{=}CH{-}C(CH_3){=}CH_2$	Caucho de butilo	Tubos interiores
Acrilonitrilo 1,3-Butadieno Estireno	$H_2C{=}CHCN$ + $H_2C{=}CHC_6H_5$ + $H_2C{=}CH{-}CH{=}CH_2$	ABS (iniciales en inglés de los monómeros)	Tuberías, aplicaciones de alto impacto

Pueden definirse varios tipos de copolímeros distintos, dependiendo de la distribución de las unidades de monómero en la cadena; por ejemplo, si el monómero A se

copolimeriza con el monómero B, el producto resultante tiene una distribución aleatoria de las dos unidades a lo largo de la cadena o podría tener una distribución alternada.

—A—A—A—B—A—B—B—A—B—A—A—A—B—B—B—

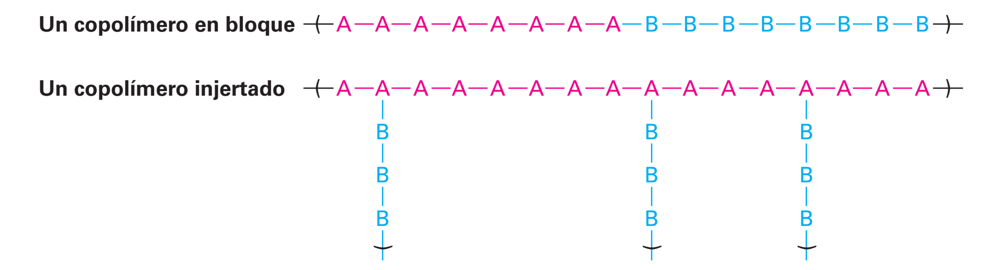
Copolímero aleatorio

—A—B—A—B—A—B—A—B—A—B—A—B—A—B—A—

Copolímero alternado

La distribución exacta de unidades de monómero depende de las proporciones iniciales de los dos monómeros reactivos y de su reactividad relativa. En la práctica, por lo regular no se encuentran copolímeros perfectamente aleatorios o perfectamente alternados. La mayor parte de los copolímeros tienen muchas imperfecciones aleatorias.

Pueden prepararse en ciertas condiciones otras dos formas de copolímeros llamados *copolímeros en bloque* y *copolímeros injertados*. Los **copolímeros en bloque** son aquellos en los que se alternan bloques diferentes de unidades de monómero idénticas; los **copolímeros injertados** son aquellos en los que las ramas del homopolímero de una unidad de monómero están "injertadas" en una cadena de homopolímero de la otra unidad de monómero.



Los copolímeros en bloque se preparan al iniciar la polimerización de un monómero como si fuera para el crecimiento de una cadena de homopolímero y al adicionar un exceso del segundo monómero a la mezcla de la reacción aún activa. Los copolímeros injertados se preparan por la irradiación gamma de una cadena de homopolímero terminada en presencia del segundo monómero. La irradiación de alta energía separa los átomos de hidrógeno de la cadena de homopolímero en puntos aleatorios, por lo que genera sitios de radicales libres que pueden iniciar la polimerización del monómero adicionado.

Problema 31.6

Dibuje la estructura de un segmento alternado del caucho de butilo, un copolímero del isopreno (2-metil-1,3-butadieno) y del isobutileno (2-metilpropeno), preparado utilizando un iniciador catiónico.

Problema 31.7

La irradiación del poli(1,3-butadieno), seguida por la adición de estireno, produce un copolímero injertado que se utiliza para fabricar suelas de caucho para zapatos. Dibuje la estructura de un segmento representativo de este copolímero injertado de estireno-butadieno.

31.4 Polímeros de crecimiento por pasos

Los **polímeros de crecimiento por pasos** se producen por reacciones en las que cada enlace en el polímero se forma en pasos, independientemente de los otros. Al igual que las poliamidas (nylons) y los poliésteres que vimos en la **sección 21.9**, la mayor

parte de los polímeros de crecimiento por pasos se producen por la reacción entre dos reactivos bifuncionales; por ejemplo, el nylon 66 se prepara por la reacción del ácido adípico de seis carbonos con la hexametilendiamina de seis carbonos (1,6-hexandiamina). De manera alternativa, puede polimerizarse un solo reactivo con dos grupos funcionales distintos. El nylon 6 se prepara por la polimerización de la caprolactama de seis carbonos. La reacción se inicia por la adición de una pequeña cantidad de agua, la cual hidroliza un poco de la caprolactama al ácido 6-aminohexanoico. La adición nucleofílica del grupo amino a la caprolactama propaga la polimerización.

$$HO\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH + H_2NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$$

Ácido adípico (ácido hexandioico) | **Hexametilendiamina (1,6-hexandiamina)**

Calor

$$\left(\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH\right)_n$$

Nylon 66

Caprolactama $\xrightarrow[\text{Calor}]{H_2O}$ $\left[HO\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2\ddot{N}H_2\right]$ **Ácido 6-aminohexanoico** $\xrightarrow{\text{Calor}}$ $\left(\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH\right)_n$ **Nylon 66**

Policarbonatos

Los **policarbonatos** son parecidos a los poliésteres, pero su grupo carbonilo está unido a dos grupos −OR, [O=C(OR)$_2$]; por ejemplo, el lexán es un policarbonato preparado a partir del carbonato de difenilo y un difenol llamado bisfenol A. El lexán tiene una resistencia al impacto extraordinariamente alta, lo que lo hace valioso para utilizarse en cubiertas protectoras para maquinaria, teléfonos, cascos de seguridad para montar bicicletas y vidrio antibalas.

Carbonato de difenilo + **Bisfenol A** $\xrightarrow{300\ °C}$ **Lexán** + 2n fenol (OH)

Poliuretanos

Un *uretano* es un grupo funcional que contiene un carbonilo en el que el carbono carbonílico está unido a un grupo −OR y a un grupo $-NR_2$. Como tal, un uretano tiene una estructura intermedia entre un carbonato y una urea.

Un carbonato **Un uretano** **Una urea**

Un uretano se prepara típicamente por la reacción de adición nucleofílica entre un alcohol y un isocianato (R−N=C=O), por lo que un **poliuretano** se obtiene por la reacción entre un diol y un diisocianato. Por lo general el diol es un polímero de bajo peso molecular (PM ≈ 1000 uma) con grupos hidroxilo en los extremos; con frecuencia el diisocianato es tolueno-2,4-diisocianato.

Tolueno-2,4-diisocianato **Un poliuretano**

Se producen varios tipos diferentes de poliuretanos, dependiendo de la naturaleza del alcohol polimérico utilizado. Un uso principal del poliuretano está en las fibras elásticas de espandex utilizadas para trajes de baño y ropa deportiva. Estos poliuretanos tienen un grado bastante bajo de entrecruzamiento, por lo que el polímero resultante es suave y elástico. Un segundo uso principal de los poliuretanos está en las espumas utilizadas para aislamiento. El tipo espumoso resulta cuando se adiciona una pequeña cantidad de agua durante la polimerización, lo que da un ácido carbámico intermediario que pierde espontáneamente burbujas de CO_2.

Un ácido carbámico

Por lo general, las espumas de poliuretano se preparan utilizando un *poli*alcohol en lugar de un diol como monómero, por lo que el polímero tiene una gran cantidad de entrecruzamientos tridimensionales. El resultado es una espuma rígida pero ligera adecuada para su uso como aislante térmico en la construcción de edificios y en neveras portátiles.

Problema 31.8

El poli(tereftalato de etileno), o PET (por sus siglas en inglés), es un poliéster utilizado para fabricar botellas de refresco o soda. Se prepara por la reacción de etilenglicol con ácido 1,4-bencenodicarboxílico (ácido tereftálico). Dibuje la estructura del PET.

Problema 31.9

Muestre el mecanismo de la reacción de adición nucleofílica de un alcohol con un isocianato para producir un uretano.

31.5 Polimerización de la metátesis de olefinas

Quizás el avance más importante en la síntesis de polímeros en los últimos años ha sido el desarrollo de la *polimerización de la metátesis de olefinas*. En su forma más simple, una reacción de metátesis de olefinas es aquella en la que dos olefinas (alquenos) intercambian sustituyentes en sus dobles enlaces.

Una reacción de metátesis de olefinas

R, R + R′, R′ —Catalizador⇌ R, R′ + R, R′

Catalizadores de metátesis de olefinas, tales como el catalizador de Grubbs de uso común, contienen un enlace doble carbono-metal (por lo general de rutenio, Ru) y tienen la estructura general M=CHR. Funcionan mediante la reacción reversible con un alqueno para formar un intercambio de cuatro miembros que contiene un metal llamado *metalociclo*, que de inmediato se abre para dar un catalizador y un alqueno diferentes. El mecanismo se muestra en la **figura 31.2**.

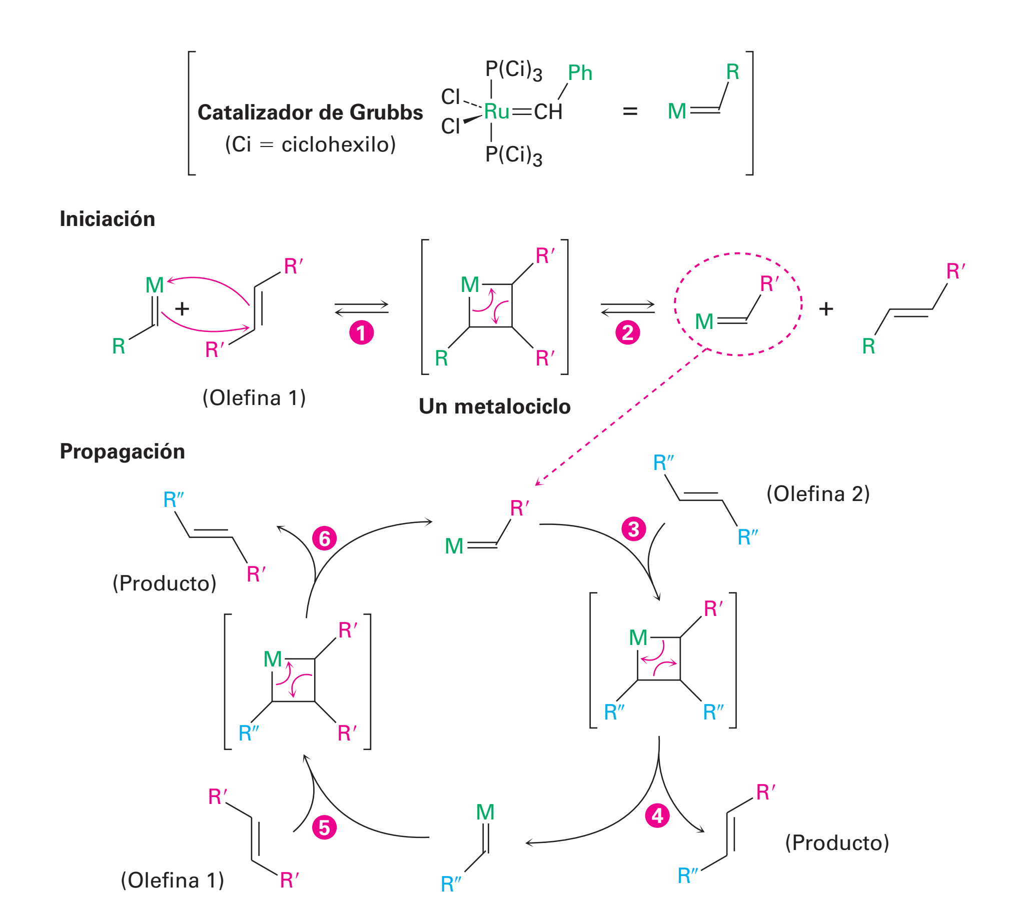


Figura 31.2 Mecanismo de la reacción de metátesis de olefinas. El proceso se inicia con una secuencia de dos pasos que consiste en (1) la reacción del catalizador y la olefina 1 para dar un metalociclo intermediario de cuatro miembros, seguido de (2) la apertura de anillo para dar una forma diferente de catalizador que contiene parte de la olefina 1. (3) La reacción de este nuevo catalizador con la olefina 2 da otro metalociclo intermediario, (4) que se abre para dar un producto de metátesis y otro tipo de catalizador. (5, 6) La repitición de los pasos que forman el anillo y la apertura del anillo continúan.

Existen varios métodos para la aplicación de la reacción de metátesis de olefinas para preparar polímeros. Un método, llamado *apertura de anillo de la metátesis por polimerización* o ROMP (por sus siglas en inglés), implica el uso de un cicloalqueno moderadamente tenso, como el ciclopenteno. La tensión del anillo favorece su apertura, impulsando así la formación del producto de cadena abierta. El polímero resultante tiene enlaces dobles regularmente espaciados a lo largo de la cadena, permitiendo la hidrogenación o funcionalización si se desea.

Apertura de anillo de la metátesis por polimerización (ROMP)

R
M
R
M
M
R
R
M
repetir
R
n

Un segundo método de uso de metátesis de olefinas para preparar polímeros es por *metátesis de dienos acíclicos*, o ADMET (por sus siglas en inglés). Como su nombre lo indica, la ADMET involucra la metátesis de olefinas de un sustrato de cadena abierta con dos enlaces dobles en los extremos de una cadena larga, tal como el 1,8-nonadieno. A medida que avanza la reacción, el subproducto etileno gaseoso escapa, impulsando así el equilibrio hacia el producto polímero. Tan eficiente es la reacción, que han sido preparados polímeros con pesos moleculares de hasta 80,000 uma.

Metátesis de dienos acíclicos (ADMET)

H_2C CH_2 + CH_2 CH_2
1,8-Nonadieno
Catalizador
H_2C CH_2 + $H_2C{=}CH_2$
Repetición
H_2C n CH_2 + $n\ H_2C{=}CH_2$

Los procedimientos ROMP y ADMET son particularmente valiosos debido a que la reacción de metátesis es compatible con la presencia en el monómero de olefina de muchos grupos funcionales diferentes. Además, los enlaces dobles de los polímeros permiten una flexibilidad aún mayor para otras manipulaciones. Entre los polímeros comerciales producidos por metátesis de olefinas está el Vestenamer, que se utiliza en

la fabricación de neumáticos y otros objetos de goma moldeada, y el Norsorex, utilizado en la industria automovilística como un material de sellado.

Vestenamer **Norsorex**

Problema 31.10

Observe las estructuras del Vestenamer y el Norsorex, y muestre cómo pueden ser hechas por polimerización de metátesis de olefinas.

31.6 Estructura y propiedades físicas de los polímeros

Los polímeros realmente no son tan diferentes de otras moléculas orgánicas; por supuesto, son mucho más grandes, pero su química es similar a la de moléculas pequeñas análogas. Por lo tanto, las cadenas de alqueno del polietileno experimentan una halogenación iniciada por radicales, los anillos aromáticos del poliestireno experimentan reacciones típicas de sustitución electrofílica aromática y los enlaces amida de un nylon son hidrolizados por una base acuosa.

La diferencia principal entre las moléculas orgánicas pequeñas y grandes está en sus propiedades físicas; por ejemplo, su gran tamaño significa que los polímeros experimentan fuerzas de Van der Waals sustancialmente mayores que las que experimentan las moléculas pequeñas **(sección 2.12)**, pero debido a que las fuerzas de Van der Waals sólo operan a distancias pequeñas, son más fuertes en los polímeros parecidos al polietileno de alta densidad, en el que las cadenas pueden empaquetarse de una forma regular. De hecho, muchos polímeros tienen regiones que son esencialmente cristalinas. Estas regiones, llamadas **cristalitos**, consisten en porciones altamente ordenadas en las que las cadenas de polímero en zigzag se mantienen unidas por fuerzas de Van der Waals **(figura 31.3)**.

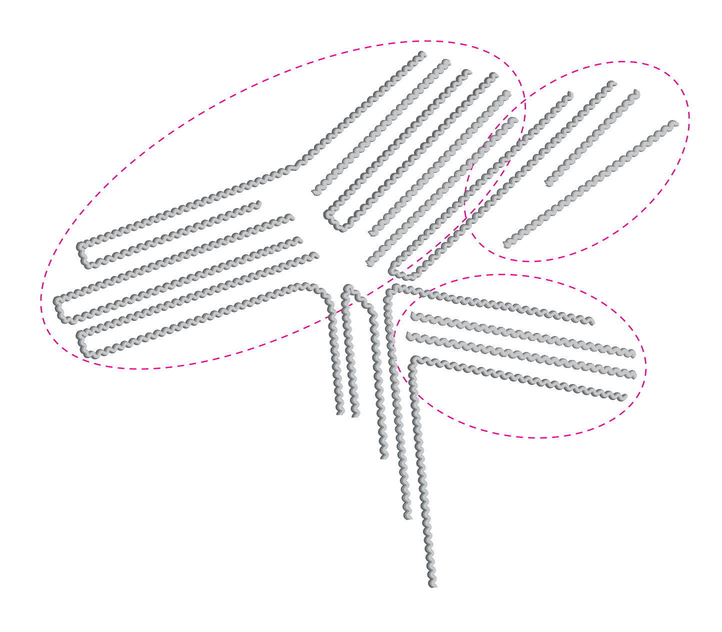


Figura 31.3 Cristalitos en el polietileno lineal. Las cadenas largas de polímero se arreglan en líneas paralelas en las regiones de los cristalitos.

Como podría esperarse, la cristalinidad del polímero se ve fuertemente afectada por los requerimientos estéricos de los grupos sustituyentes en las cadenas. El polietileno lineal es altamente cristalino, pero el poli(metacrilato de metilo) no es cristalino debido a que las cadenas no pueden empaquetarse estrechamente de una forma regular. Los polímeros con un grado elevado de cristalinidad son por lo general duros y durables. Cuando se calientan, las regiones cristalinas se fusionan a la **temperatura de transición de fusión**, T_f, para dar un material amorfo.

Los polímeros amorfos no cristalinos como el poli(metacrilato de metilo), se venden bajo el nombre comercial de Plexiglás, tienen poco o ningún ordenamiento de intervalo largo entre las cadenas y no obstante pueden ser muy duros a la temperatura ambiente. Cuando se calientan, el polímero amorfo duro se convierte en suave y flexible hasta un punto llamado **temperatura de transición vítrea**, T_V. La mayor parte de la síntesis de los polímeros se basa en encontrar métodos para controlar el grado de cristalinidad y la temperatura de transición vítrea, por consiguiente, esto le imparte propiedades útiles al polímero.

En general, los polímeros pueden dividirse en cuatro categorías principales, dependiendo de su comportamiento físico: *termoplásticos*, *fibras*, *elastómeros* y *resinas termoendurecibles*. Los **termoplásticos** son los polímeros en los que la gente piensa cuando se menciona la palabra *plástico*. Estos polímeros tienen una T_V alta y, por lo tanto, son duros a la temperatura ambiente pero se vuelven suaves y viscosos cuando se calientan; como resultado, pueden moldearse en juguetes, cuentas, cubiertas para teléfono o cualquiera de los miles de otros artículos. Debido a que los termoplásticos tienen poco o ningún entrecruzamiento, las cadenas individuales pueden deslizarse una sobre otra en la fundición. Algunos polímeros termoplásticos, como el poli(metacrilato de metilo) y el poliestireno, son amorfos y no cristalinos; otros, como el polietileno y el nylon, son parcialmente cristalinos. Entre los termoplásticos mejor conocidos está el poli(etilentereftalato), o PET, utilizado para fabricar botellas de refresco o soda.

Polietilentereftalato

Los **plastificantes**, moléculas orgánicas pequeñas que actúan como lubricantes entre las cadenas, se adicionan con frecuencia a los termoplásticos para prevenir que se vuelvan quebradizos a temperatura ambiente. Un ejemplo es el poli(cloruro de vinilo), el cual se quiebra cuando es puro, pero se vuelve flexible y plegable cuando se le adiciona un plastificante. De hecho, la mayor parte de las bolsas de goteo utilizadas en los hospitales para suministrar por vía intravenosa disoluciones salinas, están hechas de poli(cloruro de vinilo), aunque ahora se están fabricando con otros materiales.

Los ftalatos de dialquilo como el ftalato de di(2-etilhexilo) (generalmente llamado ftalato de dioctilo) se utilizan comúnmente como plastificantes, aunque han surgido dudas acerca de su seguridad. La Administración de Fármacos y Alimentos de E.U. (FDA, por sus siglas en inglés) ha aconsejado el uso de materiales alternativo con determinados pacientes e infantes pero no ha encontrado evidencia de toxicidad para los individuos sanos.

Ftalato de di(2-etilhexilo) (o ftalato de dioctilo), un plastificante

Las **fibras** son hilos delgados que se producen por extrusión de un polímero fundido a través de orificios pequeños en un molde o hilador. Las fibras se enfrían y estiran, lo cual orienta las regiones de cristalito a lo largo del eje de la fibra e imparte una resistencia a la tensión considerable **(figura 31.4)**. El nylon, el dacrón y el polietileno tienen la estructura semicristalina necesaria para estirarse en fibras orientadas.

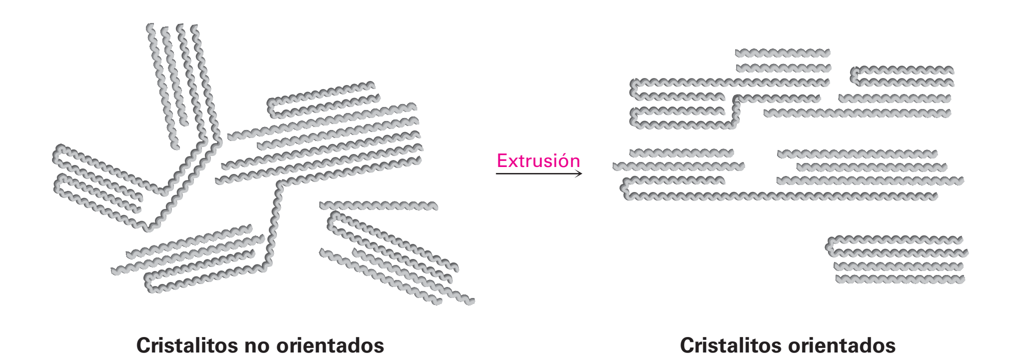


Figura 31.4 Regiones de cristalito orientadas en una fibra de polímero.

Los **elastómeros** son polímeros amorfos que presentan la capacidad de estirarse y recuperar sus formas originales. Estos polímeros deben tener valores de T_V bajos y una pequeña cantidad de entrecruzamiento para evitar que las cadenas se deslicen unas sobre otras. Además, las cadenas deben tener una forma irregular para evitar la formación de cristalitos. Cuando se estiran, las cadenas enrolladas al azar se extienden y orientan a lo largo de la dirección en la que fueron jaladas; sin embargo, las fuerzas de Van der Waals son muy débiles y escasas para mantener esta orientación, por lo que el elastómero vuelve a su estado de enrollamiento aleatorio cuando se libra de la fuerza de estiramiento **(figura 31.5)**.

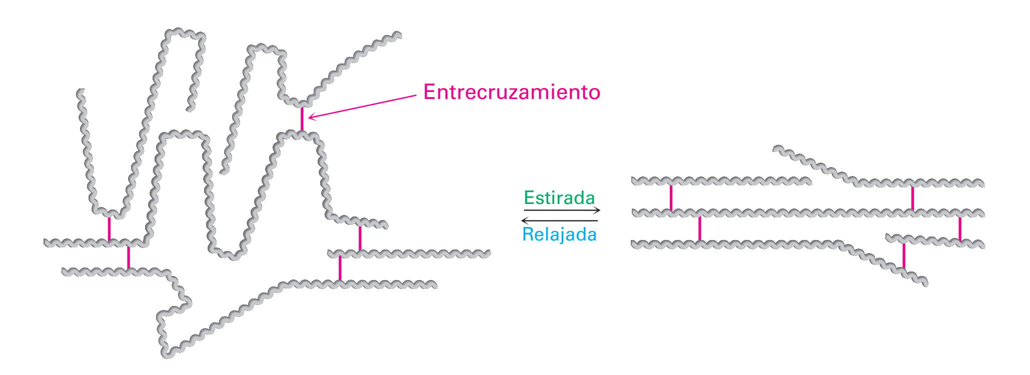


Figura 31.5 Formas no estirada y estirada de un elastómero.

El caucho natural **(sección 14.6)** es el ejemplo más común de un elastómero. El caucho tiene cadenas largas y el entrecruzamiento ocasional necesario para la elasticidad, pero su geometría irregular evita el empaquetamiento estrecho de las cadenas en cristalitos; por el contrario, la gutapercha es altamente cristalina y no es un elastómero **(figura 31.6)**.

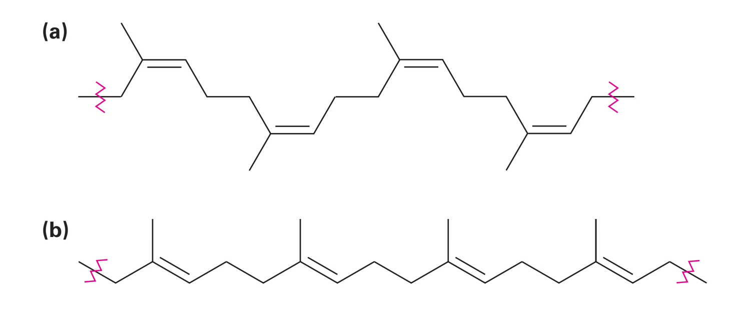


Figura 31.6 **(a)** El caucho natural es elástico y no cristalino debido a la geometría cis del enlace doble, pero **(b)** la gutapercha no es elástica y es cristalina debido a que su geometría permite un mejor empaquetamiento de las cadenas.

Las **resinas termoendurecibles** son polímeros que se vuelven altamente entrecruzados y se solidifican en una masa dura e insoluble, cuando se calientan. La *baquelita*, una resina termoendurecible producida por primera vez en 1907, ha estado en uso comercial por más tiempo que cualquier otro polímero sintético. Se utiliza ampliamente en partes moldeadas, adhesivos, recubrimientos e incluso en aplicaciones que requieren resistir elevadas temperaturas como los conos de nariz de los misiles.

Químicamente, la baquelita es una *resina fenólica*, producida por la reacción de fenol y formaldehído. Al calentarse, se elimina el agua, se forman muchos entrecruzamientos y el polímero se endurece en una masa parecida a la de una roca. El entrecruzamiento en la baquelita y en otras resinas termoendurecibles es tridimensional y es tan extenso que no podemos realmente hablar de “cadenas” de polímero. Una pieza de baquelita es esencialmente una molécula grande.

OH
+ CH_2O Calor →
OH OH OH OH
Baquelita

Problema 31.11

¿Qué producto esperaría obtener de la hidrogenación catalítica del caucho natural? ¿El producto sería sindiotáctico, atáctico o isotáctico?

Problema 31.12

Proponga un mecanismo para explicar la formación de baquelita a partir de la polimerización catalizada por un ácido de fenol y formaldehído.

Polímeros biodegradables | UNA MIRADA MÁS PROFUNDA

La elevada estabilidad química de muchos polímeros es tanto una bendición como una maldición. La resistencia al calor y al desgaste, así como la durabilidad, son características muy apreciadas en las fibras textiles, en los cascos para montar en bicicleta, las tuberías subterráneas, las envolturas para alimentos y en muchos otros artículos. Pero cuando estos artículos dejan de ser útiles, su eliminación se convierte en un problema.

La mejor solución a esto es el reciclaje de los polímeros indeseables y por ello seis tipos de plásticos de uso común se marcan con frecuencia con códigos identificadores asignados por la Sociedad de la Industria de los Plástico (tabla 31.2). Después de ser clasificados por tipo, los artículos por reciclarse se convierten en pequeños pedazos, se lavan, secan y funden para volver a

(continúa)

(continuación)

utilizarse. Por ejemplo, las botellas de refresco o soda se preparan a partir del poli(etilentereftalato) reciclado, las bolsas de basura se fabrican a partir del polietileno de baja densidad reciclado y los muebles para jardín se construyen a partir de polipropileno y plásticos mezclados reciclados.

iStockphoto.com/Joy Fera

¿Qué sucede con los plásticos que terminan aquí?

Tabla 31.2 Plásticos reciclables

Polímero	Código de reciclaje	Uso
Poli(etilentereftalato)	1—PET	Botellas de refresco o soda
Polietileno de alta densidad	2—HDPE	Botellas
Poli(cloruro de vinilo)	3—V	Tapetes
Polietileno de baja densidad	4—LDPE	Bolsas para abarrotes
Polipropileno	5—PP	Mobiliario
Poliestireno	6—PS	Artículos moldeados
Plásticos mezclados	7	Bancas, tablas de plástico

Sin embargo, con frecuencia los plásticos simplemente se tiran en lugar de reciclarse, por lo tanto, se ha realizado mucho trabajo en el desarrollo de los polímeros *biodegradables*, los cuales pueden ser desintegrados rápidamente por los microorganismos del suelo. Entre los polímeros biodegradables más comunes están el ácido poliglicólico (PGA, por sus siglas en inglés), el ácido poliláctico (PLA, por sus siglas en inglés) y el polihidroxibutirato (PHB). Todos son poliésteres y, por lo tanto, susceptibles a la hidrólisis de sus enlaces éster. Se han encontrado una cantidad particularmente amplia de usos para los copolímeros de PGA con PLA; por ejemplo, un copolímero 90/10 de ácido poliglicólico con ácido poliláctico se utiliza para fabricar suturas absorbibles, las cuales son degradadas y absorbidas completamente por el organismo en un plazo de 90 días después de la cirugía.

$HOCH_2C(=O)OH$ — **Ácido glicólico** $\xrightarrow{\text{Calor}}$ $-[OCH_2C(=O)]_n-$ — **Poli(ácido glicólico)**

$HOCH(CH_3)C(=O)OH$ — **Ácido láctico** $\xrightarrow{\text{Calor}}$ $-[OCH(CH_3)C(=O)]_n-$ — **Poli(ácido láctico)**

$HOCH(CH_3)CH_2C(=O)OH$ — **Ácido 3-hidroxibutírico** $\xrightarrow{\text{Calor}}$ $-[OCH(CH_3)CH_2C(=O)]_n-$ — **Poli(hidroxibutirato)**

Resumen

Términos clave

Los polímeros sintéticos pueden clasificarse como polímeros de crecimiento en cadena o polímeros de crecimiento por pasos. Los polímeros de crecimiento en cadena se preparan por la polimerización de reacción en cadena de monómeros de vinilo en presencia de un radical, un anión o un catión iniciador. En algunas ocasiones se utiliza la polimerización por radicales, pero los alquenos como el 2-metilpropeno que tienen sustituyentes donadores de electrones en el enlace doble se polimerizan fácilmente por una ruta catiónica a través de carbocationes intermediarios. De manera similar, los monómeros como el α-cianoacrilato de metilo que tienen sustituyentes atractores de electrones en el enlace doble se polimerizan por una ruta aniónica de adición conjugada.

La copolimerización de dos monómeros da un producto con propiedades distintas a las de los homopolímeros: los **copolímeros injertados** y los **copolímeros en bloque** son dos ejemplos.

La polimerización de alquenos puede realizarse de una manera controlada utilizando un **catalizador de Ziegler-Natta**. La polimerización de Ziegler-Natta minimiza la cantidad de ramificaciones de la cadena en el polímero y conduce a cadenas estereorregulares, **isotácticas** (sustituyentes en el mismo lado de la cadena) o **sindiotácticas** (sustituyentes en lados alternados de la cadena), en lugar de **atácticas** (sustituyentes dispuestos aleatoriamente).

Los polímeros de crecimiento por pasos, la segunda clase principal de polímeros, se preparan por las reacciones entre moléculas bifuncionales, con los enlaces individuales en el polímero formado independientemente uno del otro. Los **policarbonatos** se forman a partir de un diéster y un diol y los **poliuretanos** se forman a partir de un diisocianato y un diol.

La química de los polímeros sintéticos es similar a la química de las moléculas pequeñas con los mismos grupos funcionales, pero las propiedades físicas de los polímeros son afectadas enormemente por su tamaño. Los polímeros pueden clasificarse por sus propiedades físicas en cuatro grupos: **termoplásticos**, **fibras**, **elastómeros** y **resinas termoendurecibles.** Las propiedades de cada grupo pueden explicarse por la estructura, el grado de cristalinidad y la cantidad de entrecruzamiento que contienen.

| Ejercicios

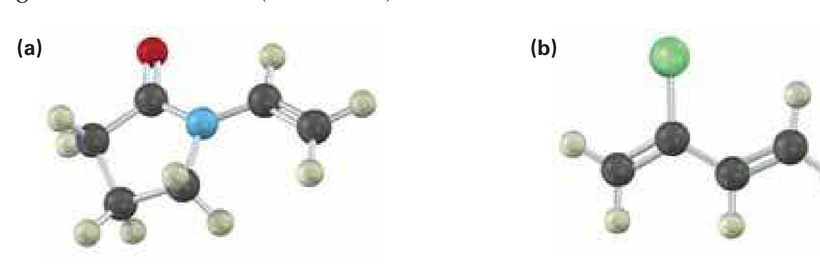
OWL Versiones interactivas de estos problemas están disponibles en OWL para Química orgánica.

Visualización de la química

(Los problemas 31.1 a 31.12 aparecen dentro del capítulo.)

31.13 Identifique la clase estructural a la cual pertenece el polímero siguiente y muestre la estructura de las unidades de monómero utilizadas para prepararlo:

31.14 Muestre las estructuras de los polímeros que pueden prepararse a partir de los siguientes monómeros (verde = Cl):



Problemas adicionales

31.15 Identifique las unidades de monómero a partir de las cuales se preparó cada uno de los siguientes polímeros y diga si cada uno es un polímero de crecimiento en cadena o de crecimiento por pasos.

(a) $\left(CH_2-O \right)_n$ **(b)** $\left(CF_2-CFCl \right)_n$ **(c)** $\left(NHCH_2CH_2CH_2C(=O) \right)_n$

(d) $\left(O-C_6H_4-C(=O) \right)_n$ **(e)** $\left(O-C_6H_{10}-O-C(=O) \right)_n$

31.16 Dibuje una representación tridimensional de los segmentos de los siguientes polímeros:
(a) Poliacrilonitrilo sindiotáctico **(b)** Poli(metacrilato de metilo) atáctico
(c) Poli(cloruro de vinilo) isotáctico

31.17 Dibuje la estructura del Kodel, un poliéster preparado por el calentamiento del 1,4-bencendicarboxilato de dimetilo con 1,4-bi(hidroximetil)ciclohexano

$HOCH_2-C_6H_{10}-CH_2OH$ **1,4-Bi(hidroximetil)ciclohexano**

31.18 Dibuje la estructura del polímero que resulta del calentamiento del epóxido y la diamina siguientes:

(bis-epóxido: 1,3-bis(glicidiloxi)benceno) + $H_2N-C_6H_4-NH_2$ $\xrightarrow{\text{Calor}}$?

31.19 El Nomex, una poliamida utilizada en aplicaciones como ropa retardadora del fuego, se prepara por la reacción de 1,3-bencendiamina con cloruro de 1,3-bencendicarbonilo. Muestre la estructura del Nomex.

31.20 El nylon 10,10 es un polímero extremadamente duro y fuerte utilizado para reforzar varillas para concreto. Dibuje un segmento del nylon 10,10 y muestre sus unidades de monómero.

31.21 El 1,3-ciclopentadieno experimenta una polimerización térmica para producir un polímero que no tiene enlaces dobles en la cadena. Al calentarse intensamente, el polímero se descompone para regenerar el ciclopentadieno. Proponga una estructura para el polímero.

31.22 Cuando el estireno, $C_6H_5CH{=}CH_2$, se copolimeriza en presencia de un porcentaje bajo de *p*-divinilbenceno, se obtiene un polímero duro, insoluble y entrecruzado. Muestre cómo ocurre este entrecruzamiento de las cadenas del poliestireno.

31.23 El poli(etilenglicol), o Carbowax, se prepara por la polimerización aniónica del óxido de etileno utilizando NaOH como catalizador. Proponga un mecanismo.

$-\!\!\!(\!-O-CH_2CH_2-\!)\!\!\!-_n$ **Poli(etilenglicol)**

31.24 El nitroetileno, $H_2C{=}CHNO_2$, es un compuesto sensible que debe prepararse con mucho cuidado. El intento de purificación del nitroetileno por destilación resulta con frecuencia en una baja recuperación del producto y una cubierta blanca en las paredes interiores del aparato de destilación. Explique.

31.25 El poli(vinilbutiral) se utiliza como laminado plástico en la preparación de cristales de seguridad para los parabrisas de automóvil. ¿Cómo sintetizaría este polímero?

Poli(vinilbutiral)

31.26 ¿Cuál es la estructura del polímero producido por la polimerización aniónica de la β-propiolactona utilizando NaOH como catalizador?

β-Propiolactona

31.27 El gliptal es una resina termoendurecible altamente entrecruzada producida por el calentamiento de glicerol y anhídrido ftálico (anhídrido del ácido 1,2-bencendicarboxílico). Muestre la estructura de un segmento representativo del gliptal.

31.28 El Melmac, una resina termoendurecible utilizada con frecuencia para fabricar platos de plástico, se prepara calentando melamina con formaldehído. Observe la estructura de la baquelita que se muestra en la sección 31.5 y proponga una estructura para el Melmac.

Melamina

31.29 Los adhesivos epóxicos son resinas entrecruzadas preparadas en dos pasos. El primer paso involucra la reacción S_N2 de la sal disódica del bisfenol A con epiclorohidrina para formar un prepolímero de baja masa molecular. Este prepolímero se "cura" en una resina entrecruzada por el tratamiento con una triamina como $H_2NCH_2CH_2NHCH_2CH_2NH_2$.

CH_3, HO, OH, CH_3

Bisfenol A

O, $CH_2—CH—CH_2Cl$

Epiclorohidrina

(a) ¿Cuál es la estructura del prepolímero?
(b) ¿Cómo la adición de la triamina al prepolímero resulta en el entrecruzamiento?

31.30 La espuma de poliuretano utilizada para el aislamiento doméstico utiliza metandifenildiisocianato (MDI) como monómero. El MDI se prepara por la reacción catalizada por un ácido de anilina con formaldehído, seguida por el tratamiento con fosgeno, $COCl_2$. Proponga un mecanismo para ambos pasos.

NH_2 + CH_2O ⟶ H_2N—⟨⟩—CH_2—⟨⟩—NH_2

↓ $COCl_2$

O=C=N—⟨⟩—CH_2—⟨⟩—N=C=O

MDI

31.31 Escriba la estructura de un segmento representativo del poliuretano preparado por la reacción de etilenglicol con MDI (problema 31.30).

31.32 Las salas para fumar del Hindenburg y de otros dirigibles inflados con hidrógeno en la década de 1930 estaban aisladas con espumas del polímero de ureaformaldehído. La estructura del polímero es altamente entrecruzada, parecida a la de la baquelita (sección 31.6). Proponga una estructura.

O, C, H_2N, NH_2 + CH_2O $\xrightarrow{\text{Calor}}$?

31.33 La resina polimérica utilizada para la síntesis de péptidos en fase sólida de Merrifield (sección 26.8) se prepara tratando el poliestireno con *N*-(hidroximetil) ftalimida y ácido trifluorometanosulfónico, seguido por la reacción con hidracina. Proponga un mecanismo para ambos pasos.

Poliestireno

$-\!\!\left(CH_2-CH\right)\!\!-_n$ → ($N-CH_2OH$ ftalimida, CF_3SO_3H) → $-\!\!\left(CH_2-CH\right)\!\!-_n$ con CH_2–N ftalimida → (H_2NNH_2) → $-\!\!\left(CH_2-CH\right)\!\!-_n$ con CH_2NH_2

31.34 El 2-etil-1-hexanol, utilizado en la síntesis del plastificante ftalato de di(2-etilhexilo), se prepara comercialmente a partir del butanal. Muestre la ruta de síntesis probable.

31.35 El polidiciclopentadieno (PDCPD), comercializado como Telene y Metton, es una resina termoendurecible altamente entrecruzada utilizada para el moldeado de partes resistentes a los impactos como cabinas para camiones grandes y equipo de movimiento de tierras. El PDCPD se prepara mediante la polimerización de metátesis de apertura del anillo de diciclopentadieno, el cual está preparado a partir de 1,3-ciclopentadieno. La polimerización ocurre por metátesis inicial del enlace doble de más alta tensión en parte de la molécula del biciclo [2.2.1] heptano (sección 4.9) para producir un polímero lineal, seguido por el entrecruzamiento de las diferentes cadenas en una segunda metátesis del ciclopenteno de enlace doble restante.

2 Ciclopentadieno → (calor) → Diciclopentadieno → (ROMP) → Polidiciclopentadieno

(a) Muestre el mecanismo de la formación de diciclopentadieno a partir de ciclopentadieno.

(b) Dibuje la estructura de una muestra representativa del polímero lineal formado inicialmente que contiene tres unidades monoméricas.

(c) Dibuje la estructura de una muestra representativa de PDCPD que muestre cómo se lleva a cabo el entrecruzamiento de las cadenas lineales.

APÉNDICE A

Nomenclatura de los compuestos orgánicos polifuncionales

Con más de 40 millones de compuestos orgánicos conocidos hasta ahora y miles más que se crean a diario, nombrarlos es un verdadero problema. Parte del problema se debe a la gran complejidad de las estructuras orgánicas, pero parte se debe al hecho de que los nombres químicos tienen más de un propósito. Para el Servicio de Resumen Químico (CAS, por sus siglas en inglés), el cual cataloga e indexa la literatura química mundial, cada compuesto tiene sólo un nombre correcto. Sería un caos si la mitad de las entradas para el CH_3Br fueran indexadas bajo la "M" para bromuro de metilo y bajo la "B" para el bromometano. Además, un nombre para el CAS debe ser estrictamente sistemático de tal manera que pueda ser asignado e interpretado por las computadoras; no se permiten los nombres comunes.

Sin embargo, las personas tienen requerimientos diferentes a los de las computadoras. Para las personas, es decir, los químicos en su lenguaje y en sus comunicaciones escritas, es mejor que un nombre químico pueda pronunciarse y que sea lo más sencillo de asignar e interpretar. Además, es conveniente que los nombres sigan precedentes históricos, incluso si ello significa que un compuesto bastante conocido en particular pueda tener más de un nombre. Las personas pueden comprender fácilmente que el bromometano y el bromuro de metilo ambos se refieren al CH_3Br.

Como notó en el libro, los químicos utilizan de forma predominante el sistema de nomenclatura diseñado y mantenido por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (o IUPAC, por sus siglas en inglés). Las reglas para la nomenclatura de los compuestos monofuncionales fueron presentadas en el libro a medida que se introdujo un nuevo grupo funcional, y en la tabla A.1 se da una lista donde pueden encontrarse estas reglas.

Tabla A.1 Reglas de nomenclatura para los grupos funcionales

Grupo funcional	Sección del libro	Grupo funcional	Sección del libro
Anhídridos de ácido	21.1	Compuestos aromáticos	15.1
Halogenuros de ácido	21.1	Ácidos carboxílicos	20.1
Fosfatos de acilo	21.1	Cicloalcanos	4.1
Alcoholes	17.1	Ésteres	21.1
Aldehídos	19.1	Éteres	18.1
Alcanos	3.4	Cetonas	19.1
Alquenos	7.3	Nitrilos	20.1
Halogenuros de alquilo	10.1	Fenoles	17.1
Alquinos	9.1	Sulfuros	18.8
Amidas	21.1	Tioles	18.8
Aminas	24.1	Tioésteres	21.1

La nomenclatura de un compuesto monofuncional es razonablemente directa, pero con frecuencia aun los químicos experimentados encuentran problemas cuando se enfrentan con la nomenclatura de un compuesto polifuncional complejo. Por ejemplo, considere el compuesto siguiente. Tiene tres grupos funcionales, éster, cetona y C=C, ¿pero cómo se nombraría? ¿Como un éster con una terminación -*oato*, como una cetona con una terminación -*ona*, o como un alqueno con una terminación -*eno*? Su nombre real es 3-(2-oxo-6-ciclohexenil)propanoato de metilo.

Cetona — O; Éster — O, C, OCH_3; Enlace doble

3-(2-oxo-6-ciclohexenil)propanoato de metilo

El nombre de una molécula orgánica polifuncional tiene cuatro partes, sufijo, nombre base, prefijos y localizador, los cuales pueden identificarse y expresarse en el orden y el formato apropiados. Veamos cada una de las cuatro.

Parte 1 del nombre. El sufijo: precedencia del grupo funcional

Aunque una molécula orgánica polifuncional podría contener varios grupos funcionales distintos, sólo debemos elegir un sufijo para propósitos de la nomenclatura. No es correcto utilizar dos sufijos, por lo tanto, el cetoéster **1** debe nombrarse como una cetona con un sufijo -*ona* o como un éster con sufijo -*oato* pero no puede nombrarse como un -*onoato*. De manera similar, el amino alcohol **2** debe nombrarse como un alcohol (-*ol*) o como una amina (-*amina*) pero no puede nombrarse como una -*olamina* o un -*aminol*.

1. $CH_3C(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$ **2.** $CH_3CH(OH)CH_2CH_2CH_2NH_2$

La única excepción a la regla del requerimiento de un solo sufijo es cuando se nombran compuestos que tienen enlaces dobles o triples; por tanto, el ácido insaturado $H_2C{=}CHCH_2CO_2H$ es ácido 3-butenoico y el alcohol acetilénico $HC{\equiv}CCH_2CH_2CH_2OH$ es 5-pentin-1-ol.

¿Cómo elegimos qué sufijo utilizar? Los grupos funcionales se dividen en dos clases, **grupos principales** y **grupos subordinados**, como se muestra en la tabla A.2. Los grupos principales pueden citarse como prefijos o como sufijos, mientras que los grupos subordinados sólo se citan como prefijos. Dentro de los grupos principales, se ha establecido un orden de prioridad, con el sufijo apropiado para un compuesto dado determinado por la elección del grupo principal con la prioridad más alta. Por ejemplo, en la tabla A.2 se indica que el cetoéster **1** se nombraría como un éster en lugar de una cetona debido a que un grupo funcional éster tiene una mayor prioridad que una cetona. De manera similar, el amino alcohol **2** se nombraría como un alcohol en lugar

Tabla A.2 Clasificación de los grupos funcionales[a]

Grupo funcional	Nombre como sufijo	Nombre como prefijo
Grupos principales		
Ácidos carboxílicos	ácido -oico ácido -carboxílico	carboxi
Anhídridos de ácido	anhídrido -oico anhídrido -carboxílico	—
Ésteres	-oato -carboxilato	alcoxicarbonilo
Tioésteres	-tioato -carbotioato	alquiltiocarbonilo
Halogenuros de ácido	halogenuro de -oilo halogenuro de -carbonilo	halocarbonilo
Amidas	-amida -carboxamida	carbamoilo
Nitrilos	-nitrilo -carbonitrilo	ciano
Aldehídos	-al -carbaldehído	oxo
Cetonas	-ona	oxo
Alcoholes	-ol	hidroxi
Fenoles	-ol	hidroxi
Tioles	-tiol	mercapto
Aminas	-amina	amino
Iminas	-imina	imino
Éteres	éter	alcoxi
Sulfuros	sulfuro	alquiltio
Disulfuros	disulfuro	—
Alquenos	-eno	—
Alquinos	-ino	—
Alcanos	-ano	—
Grupos subordinados		
Azidas	—	azido
Halogenuros	—	halo
Compuestos nitro	—	nitro

[a]Los grupos principales se enlistan en orden de prioridad decreciente; los grupos subordinados no tienen orden de prioridad.

de como una amina. Por lo tanto, el nombre de **1** es 4-oxopentanoato de metilo y el nombre de **2** es 5-amino-2-pentanol. Se muestran otros ejemplos:

O O
‖ ‖
$CH_3CCH_2CH_2COCH_3$

1. 4-Oxopentanoato de metilo
(un éster con un grupo cetona)

OH
|
$CH_3CHCH_2CH_2CH_2NH_2$

2. 5-Amino-2-pentanol
(un alcohol con un grupo amina)

CHO O
| ‖
$CH_3CHCH_2CH_2CH_2COCH_3$

3. 5-Metil-6-oxohexanoato de metilo
(un éster con un grupo aldehído)

O OH O
‖ | ‖
$H_2NCCH_2CHCH_2CH_2COH$

4. Ácido 5-carbamoil-4-hidroxipentanoico
(un ácido carboxílico con grupos amida y alcohol)

O
CHO

5. 3-Oxociclohexanocarbaldehído
(un aldehído con un grupo cetona)

Parte 2 del nombre. El nombre base: selección de la cadena o anillo principal

Por lo regular es fácil identificar la cadena principal o nombre base de un compuesto orgánico polifuncional. Si el grupo principal con la prioridad más alta es parte de una cadena abierta, el nombre base es el de la cadena más larga que contiene el número mayor de grupos principales. Por ejemplo, los compuestos **6** y **7** son amidas aldehído isoméricas, las cuales deben nombrarse como amidas en lugar de como aldehídos de acuerdo con la tabla A.2. La cadena más larga en el compuesto **6** tiene seis carbonos y, por lo tanto, la sustancia se nombra como 5-metil-6-oxohexanamida. El compuesto **7** también tiene una cadena de seis carbonos, pero la cadena más larga que contiene los grupos funcionales principales sólo tiene cuatro carbonos. El nombre correcto de **7** es 4-oxo-3-propilbutanamida.

O O
‖ ‖
$HCCHCH_2CH_2CH_2CNH_2$
|
CH_3

6. 5-Metil-6-oxohexanamida

CHO O
| ‖
$CH_3CH_2CH_2CHCH_2CNH_2$

7. 4-Oxo-3-propilbutanamida

Si el grupo principal con la prioridad más alta está unido a un anillo, el nombre base es el del sistema de anillo. Por ejemplo, los compuestos **8** y **9** son nitrilos ceto isoméricos y deben nombrarse como nitrilos de acuerdo con la tabla A.2. La sustancia **8** se nombra como benzonitrilo debido a que el grupo funcional —CN es un sustituyente en el anillo aromático, pero la sustancia **9** se nombra como acetonitrilo debido a que el grupo funcional —CN está en una cadena abierta. Los nombres correctos son 2-acetil-4-(bromometil)benzonitrilo (**8**) y (2-acetil-4-bromofenil)acetonitrilo (**9**). Como otros ejemplos, los compuestos **10** y **11** son cetoácidos y deben nombrarse como ácidos, pero el nombre base en **10** es el del sistema de anillo (ácido ciclohexanocarboxílico)

y el nombre base en **11** es el de una cadena abierta (ácido propanoico). Los nombres completos son ácido *trans*-2-(3-oxopropil)ciclohexanocarboxílico (**10**) y ácido 3-(2-oxociclohexil)-propanoico (**11**).

8. 2-Acetil-4-(bromometil)benzonitrilo

9. (2-Acetil-4-bromofenil)acetonitrilo

10. Ácido *trans*-2-(3-oxopropil)ciclo-hexanocarboxílico

11. Ácido 3-(2-oxociclohexil)propanoico

Partes 3 y 4 del nombre. Los prefijos y los localizadores

Ya establecidos el nombre base y el sufijo, el siguiente paso es identificar y dar número, o *localizadores*, a todos los sustituyentes en la cadena o anillo principal (o base). Estos sustituyentes incluyen todos los grupos alquilo y todos los grupos funcionales aparte del citado en el sufijo. Por ejemplo, el compuesto **12** contiene tres grupos funcionales diferentes (carboxilo, ceto y enlace doble). Debido a que el grupo carboxilo es el de prioridad más alta y a que la cadena más larga que contiene los grupos funcionales tiene siete carbonos, el compuesto **12** es un ácido heptanoico. Además, la cadena principal tiene un sustituyente ceto (oxo) y tres grupos metilo. Al numerar desde el extremo más cercano al grupo funcional con la prioridad más alta, el compuesto **12** se nombra ácido (*E*)-2,5,5-trimetil-4-oxo-2-heptenoico. Vuelva a observar algunos de los otros compuestos que hemos nombrado para ver otros ejemplos de cómo se asignan los prefijos y los localizadores.

12. Ácido (E)-2,5,5-trimetil-4-oxo-2-heptenoico

Cómo se escribe el nombre

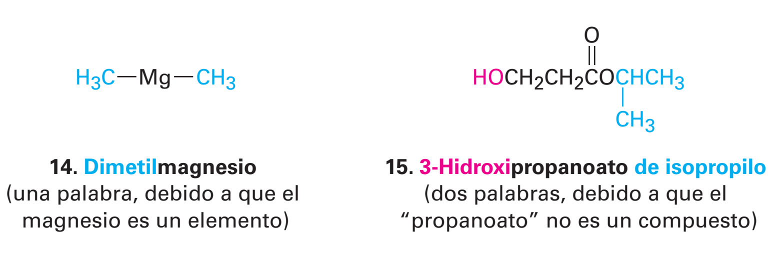
Con las partes del nombre ya establecidas, se escribe el nombre completo. Se aplican varias reglas adicionales:

1. **Orden de los prefijos.** Cuando se han identificado los sustituyentes, se ha numerado la cadena principal y se han asignado los multiplicadores apropiados como *di*- y *tri*-, se escribe el nombre con los sustituyentes enlistados en orden alfabético en lugar de numérico. Con frecuencia los multiplicadores

como *di-* y *tri-* no se utilizan para propósitos de alfabetización, pero sí se utilizan los prefijos *iso-* y *sec-*.

13. 5-Amino-3-metil-2-pentanol

2. **Uso de guiones, nombres de una o múltiples palabras.** La regla general es determinar si el nombre base es por sí mismo un elemento o un compuesto. De ser así, el nombre se escribe como una sola palabra; si no, el nombre se escribe como múltiples palabras. Por ejemplo, el metilbenceno se escribe como una sola palabra debido a que el nombre base (benceno) es por sí mismo un compuesto. Sin embargo, el éter dietílico se escribe como dos palabras debido a que la palabra —éter— es el nombre de una clase en lugar del nombre de un compuesto. A continuación algunos otros ejemplos:



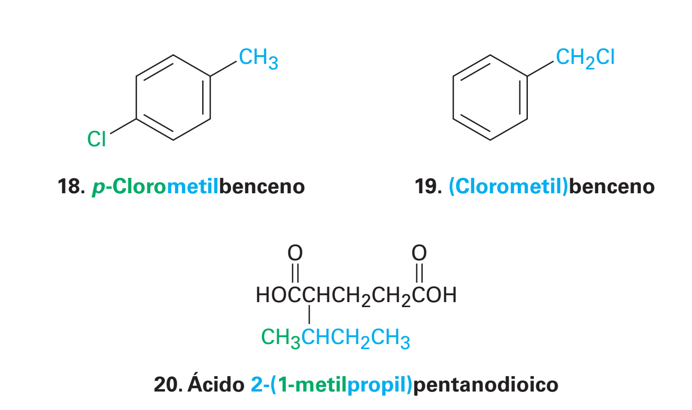
14. Dimetilmagnesio
(una palabra, debido a que el magnesio es un elemento)

15. 3-Hidroxipropanoato de isopropilo
(dos palabras, debido a que el "propanoato" no es un compuesto)

16. 4-(Dimetilamino)piridina
(una palabra, debido a que la piridina es un compuesto)

17. Ciclopentanocarbotioato de metilo
(dos palabras, debido a que el "ciclopentano-carbotioato" no es un compuesto)

3. **Paréntesis.** Los paréntesis se usan para denotar sustituyentes complejos, de lo contrario se produciría ambigüedad. Por ejemplo, el clorometilbenceno tiene dos sustituyentes en un anillo de benceno, pero el (clorometil) benceno tiene sólo un sustituyente complejo. Nótese que la expresión entre paréntesis no está separada por guiones del resto del nombre.



18. *p*-Clorometilbenceno

19. (Clorometil)benceno

20. Ácido 2-(1-metilpropil)pentanodioico

Bibliografía adicional

Pueden encontrarse otras explicaciones de las reglas de la nomenclatura en química orgánica en http:/www.acdlabs.com/iupac/nomenclature/ (consultada en septiembre de 2010) y en las siguientes referencias:

1. "A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds", CRC Press, Boca Raton, FL, 1993.

2. "Nomenclature of Organic Chemistry, sections A, B, C, D, E, F y H", International Union of Pure and Applied Chemistry, Pergamon Press, Oxford, 1979.

APÉNDICE B

Constantes de acidez para algunos compuestos orgánicos

Compuesto	pK_a
CH_3SO_3H	−1.8
$CH(NO_2)_3$	0.1
NO_2 / O_2N— —OH / NO_2	0.3
CCl_3CO_2H	0.5
CF_3CO_2H	0.5
CBr_3CO_2H	0.7
$HO_2CC{\equiv}CCO_2H$	1.2; 2.5
HO_2CCO_2H	1.2; 3.7
$CHCl_2CO_2H$	1.3
$CH_2(NO_2)CO_2H$	1.3
$HC{\equiv}CCO_2H$	1.9
(Z) $HO_2CCH{=}CHCO_2H$	1.9; 6.3
CO_2H / NO_2	2.4
CH_3COCO_2H	2.4
$NCCH_2CO_2H$	2.5
$CH_3C{\equiv}CCO_2H$	2.6
CH_2FCO_2H	2.7
CH_2ClCO_2H	2.8
$HO_2CCH_2CO_2H$	2.8; 5.6
CH_2BrCO_2H	2.9
CO_2H / Cl	3.0
CO_2H / OH	3.0
CH_2ICO_2H	3.2
$CHOCO_2H$	3.2
O_2N— —CO_2H	3.4
O_2N / O_2N— —CO_2H	3.5
$HSCH_2CO_2H$	3.5; 10.2
$CH_2(NO_2)_2$	3.6
$CH_3OCH_2CO_2H$	3.6
$CH_3COCH_2CO_2H$	3.6
$HOCH_2CO_2H$	3.7
HCO_2H	3.7
Cl / —CO_2H	3.8
Cl— —CO_2H	4.0
$CH_2BrCH_2CO_2H$	4.0
O_2N / NO_2 / OH	4.1
CO_2H	4.2
$H_2C{=}CHCO_2H$	4.2
$HO_2CCH_2CH_2CO_2H$	4.2; 5.7
$HO_2CCH_2CH_2CH_2CO_2H$	4.3; 5.4
Cl, Cl / Cl— —OH / Cl, Cl	4.5
$H_2C{=}C(CH_3)CO_2H$	4.7
CH_3CO_2H	4.8
$CH_3CH_2CO_2H$	4.8
$(CH_3)_3CCO_2H$	5.0
$CH_3COCH_2NO_2$	5.1
O / O	5.3
$O_2NCH_2CO_2CH_3$	5.8

Compuesto	pK_a
O, CHO	5.8
Cl, Cl, OH, Cl	6.2
SH	6.6
HCO_3H	7.1
NO_2, OH	7.2
$(CH_3)_2CHNO_2$	7.7
Cl, OH, Cl	7.8
CH_3CO_3H	8.2
OH, Cl	8.5
$CH_3CH_2NO_2$	8.5
F_3C, OH	8.7
$CH_3COCH_2COCH_3$	9.0
HO, OH	9.3; 11.1
OH, OH	9.3; 12.6

Compuesto	pK_a
CH_2SH	9.4
HO, OH	9.9; 11.5
OH	9.9
$CH_3COCH_2SOCH_3$	10.0
OH, CH_3	10.3
CH_3NO_2	10.3
CH_3SH	10.3
$CH_3COCH_2CO_2CH_3$	10.6
CH_3COCHO	11.0
$CH_2(CN)_2$	11.2
CCl_3CH_2OH	12.2
Glucosa	12.3
$(CH_3)_2C{=}NOH$	12.4
$CH_2(CO_2CH_3)_2$	12.9
$CHCl_2CH_2OH$	12.9
$CH_2(OH)_2$	13.3
$HOCH_2CH(OH)CH_2OH$	14.1
CH_2ClCH_2OH	14.3
	15.0
CH_2OH	15.4
CH_3OH	15.5

Compuesto	pK_a
$H_2C{=}CHCH_2OH$	15.5
CH_3CH_2OH	16.0
$CH_3CH_2CH_2OH$	16.1
CH_3COCH_2Br	16.1
O	16.7
CH_3CHO	17
$(CH_3)_2CHCHO$	17
$(CH_3)_2CHOH$	17.1
$(CH_3)_3COH$	18.0
CH_3COCH_3	19.3
	23
$CH_3CO_2CH_2CH_3$	25
$HC{\equiv}CH$	25
CH_3CN	25
$CH_3SO_2CH_3$	28
$(C_6H_5)_3CH$	32
$(C_6H_5)_2CH_2$	34
CH_3SOCH_3	35
NH_3	36
$CH_3CH_2NH_2$	36
$(CH_3CH_2)_2NH$	40
CH_3	41
	43
$H_2C{=}CH_2$	44
CH_4	~60

Se ha publicado una lista de acidez que abarca más de 5000 compuestos orgánicos: E. P. Serjeant y B. Dempsey (eds.), “Ionization Constants of Organic Acids in Aqueous Solution”, IUPAC Chemical Data Series No. 23, Pergamon Press, Oxford, 1979.

| APÉNDICE C

Glosario

Absorbancia (Sección 14.7): En la espectroscopía óptica, el logaritmo de la intensidad de la luz incidente dividida entre la intensidad de la luz transmitida a través de una muestra; $A = \log I_0/I$.

Absortividad molar (Sección 14.7): Una medida cuantitativa de la cantidad de luz UV absorbida por una muestra.

Aceite esencial (*Una mirada más profunda* del capítulo 8): El aceite volátil obtenido por la destilación de vapor de un extracto de una planta.

Aceite vegetal (Sección 27.1): Un triacilglicerol líquido derivado de una fuente vegetal.

Acetal (Sección 19.10): Un grupo funcional que consiste en dos grupos −OR enlazados al mismo carbono, $R_2C(OR')_2$. Con frecuencia los acetales se utilizan como grupos protectores de las cetonas y los aldehídos.

Ácido aldárico (Sección 25.6): El ácido dicarboxílico que resulta de la oxidación de una aldosa.

Ácido aldónico (Sección 25.6): El ácido monocarboxílico que resulta de la oxidación del grupo −CHO de una aldosa.

Ácido carboxílico (Introducción del capítulo 20): Un compuesto que contiene el grupo funcional $-CO_2H$.

Ácido conjugado (Sección 2.7): El producto que resulta de la protonación de una base de Brønsted-Lowry.

Ácido de Brønsted-Lowry (Sección 2.7): Una sustancia que dona un ion hidrógeno (protón; H^+) a una base.

Ácido de Lewis (Sección 2.11): Una sustancia con un orbital de energía baja vacío que puede aceptar un par de electrones de una base. Todos los electrófilos son ácidos de Lewis.

Ácido desoxirribonucleico ADN (Sección 28.1): El biopolímero que consiste en unidades de desoxirribonucleótidos enlazados a través de enlaces fosfato-azúcar. Encontrado en el núcleo de las células, el ADN contiene la información genética de un organismo.

Ácido graso (Sección 27.1): Un ácido carboxílico grande de cadena lineal encontrado en grasas y aceites.

Ácido graso poliinsaturado (Sección 27.1) Un ácido graso que contiene más de un enlace doble.

Ácido nucleico (Sección 28.1): Ácido desoxirribonucleico (ADN) y ácido ribonucleico (ARN); polímeros biológicos hechos de nucleótidos unidos para formar cadenas largas.

Ácido ribonucleico (ARN) (Sección 28.1): El biopolímero encontrado en las células que funciona para transcribir la información genética encontrada en el ADN y utiliza esa información para dirigir la síntesis de proteínas.

Ácido siálico (Sección 25.7): Un grupo de más de 300 carbohidratos basado en el ácido acetilneurámico.

Ácido urónico (Sección 25.6): El ácido monocarboxílico que resulta de la oxidación enzimática del grupo $-CH_2OH$ del extremo de una aldosa sin afectar al −CHO del otro extremo.

Acilación (Secciones 16.3, 21.4): La introducción de un grupo acilo, −COR, en una molécula. Por ejemplo, la acilación de un alcohol produce un éster, la acilación de una amina produce una amida y la acilación de un anillo aromático produce una alquil aril cetona.

Adición 1,2 (Secciones 14.2, 19.13): La adición de un reactivo a los dos extremos de un enlace doble.

Adición 1,4 (Secciones 14.2, 19.13): La adición de un reactivo a los extremos de un sistema conjugado π. Los dienos conjugados producen aductos 1,4 cuando se tratan con electrófilos como el HCl. Las enonas conjugadas producen aductos 1,4 cuando se tratan con nucleófilos como las aminas.

Adición de conjugación (Sección 19.13): La adición de un nucleófilo al átomo de carbono β de un compuesto carbonílico α,β-insaturado.

ADN (Sección 28.1) Ácido desoxirribonucleico.

Alcaloide (*Una mirada más profunda* del capítulo 2): Una base orgánica de procedencia natural, como la morfina.

Alcano (Sección 3.2). Un compuesto de carbono e hidrógeno que sólo contiene enlaces sencillos.

Alcano de cadena lineal (Sección 3.2): Un alcano cuyos átomos de carbono están conectados sin ramificación.

Alcano de cadena ramificada (Sección 3.2): Un alcano que contiene una conexión de ramificación de carbonos como lo opuesto a un alcano de cadena lineal.

Alcano normal (Sección 3.2): Un alcano de cadena lineal, opuesta a un alqueno ramificado. Los alcanos normales se denotan con el sufijo n, como en n-C_4H_{10} (n-butano).

Alcohol (Introducción del capítulo 17): Un compuesto con un grupo −OH enlazado a un carbono ROH saturado con hibridación sp^3.

Aldehído (Introducción del capítulo 19): Un compuesto que contiene el grupo funcional −CHO.

Alditol (Sección 25.6): El polialcohol que resulta de la reducción del grupo carbonilo de un azúcar.

Aldosa (Sección 25.1): Un carbohidrato con un grupo funcional aldehído.

α-Aminoácido (Sección 26.1): Un compuestos disfuncional con un grupo amino en el átomo de carbono al lado de un grupo carboxilo, $RCH(NH_2)CO_2H$.

Alicíclico (Sección 4.1): Un hidrocarburo cíclico alifático como un cicloalcano o un cicloalqueno.

Alifático (Sección 3.2): Un hidrocarburo no aromático como un alcano, un alqueno o un alquino sencillo.

Alílica (Sección 10.3): La posición al lado de un enlace doble. Por ejemplo, $H_2C{=}CHCH_2Br$ es un bromuro alílico.

Alqueno (Introducción del capítulo 7): Un hidrocarburo que contiene un enlace doble carbono-carbono, $R_2C{=}CR_2$.

Alquilación (Secciones 9.8, 16.3, 18.2, 22.7): La introducción de un grupo alquilo en una molécula. Por ejemplo, los anillos aromáticos

pueden alquilarse para producir arenos y los aniones enolato pueden alquilarse para producir compuestos carbonílicos α sustituidos.

Alquilamina (Sección 24.1): Un alcano amino sustituido RNH_2, R_2NH, o R_3N.

Alquino (Introducción del capítulo 9): Un hidrocarburo que contiene un enlace triple carbono-carbono, $RC{\equiv}CR$.

Ambiente quiral (Sección 5.12): El entorno quiral o las condiciones en las que reside una molécula.

Amida (Introducción del capítulo 21): Un compuesto que contiene el grupo funcional $-CONR_2$.

Amina (Introducción del capítulo 24): Un compuesto que contiene uno o más sustituyentes orgánicos enlazados a un átomo de nitrógeno, RNH_2, R_2NH o R_3N.

Aminación reductiva (Secciones 24.6, 26.3): Un método para preparar una amina por la reacción de un aldehído o una cetona con amoniaco y un agente reductor.

Amino azúcar (Sección 25.7): Un azúcar con uno de sus grupos $-OH$ reemplazado por $-NH_2$.

Aminoácido (Sección 26.1): *Véase* α-aminoácido.

Aminoácido esencial (Sección 26.1): Uno de los nueve aminoácidos que son biosintetizados sólo en las plantas y microorganismos y debe ser obtenido por los seres humanos en la dieta.

Aminoácido N-terminal (Sección 26.4): El aminoácido con un grupo $-NH_2$ libre en el extremo de una cadena de proteína.

Aminoácido no esencial (Sección 26.1): Uno de los once aminoácidos que son biosintetizados por los seres humanos.

Aminoácido terminal C (Sección 26.4): El aminoácido con un grupo $-CO_2H$ libre en el extremo de una cadena de proteína.

Amplitud (Sección 12.5): La altura de una onda medida desde el punto medio al máximo. La intensidad de la energía radiante es proporcional al cuadrado de la amplitud de la onda.

Anabolismo (Sección 29.1): El grupo de las vías metabólicas que construye moléculas grandes a partir de más pequeñas.

Análisis conformacional (Sección 4.8): Un método de evaluación de la energía de un cicloalcano sustituido sumando las interacciones estéricas presentes en la molécula.

Andrógeno (Sección 27.6): Un hormona sexual esteroide masculina.

Anelación (Sección 23.12): La construcción de un anillo nuevo en una molécula existente.

Anfótero (Sección 26.1): Sustancia capaz de actuar como un ácido o una base. Los aminoácidos son anfóteros.

Ángulo de enlace (Sección 1.6): El ángulo formado entre dos enlaces adyacentes.

Ángulo diédrico (Sección 3.6): El ángulo entre dos enlaces en carbonos adyacentes tal como se ve a lo largo del enlace $C-C$.

Anhídrido de ácido (Sección 21.1): Un grupo funcional con dos grupos acilo enlazados a un átomo de oxígeno común, RCO_2COR'.

Anhídrido de ácido fosfórico (Sección 29.1): Una sustancia que contiene un enlace PO_2PO, análogo al enlace CO_2CO en los anhídridos de ácido carboxílico.

Anión acetiluro (Sección 9.7): El anión formado por la eliminación de un protón de un alquino terminal, $R-C{\equiv}C{:}^-$.

Anómero α (Sección 25.5): La forma de hemiacetal cíclico de un azúcar que tiene el grupo $-OH$ del hemiacetal cis respecto al OH en el centro quiral más bajo en una proyección de Fischer.

Anómero β (Sección 25.5): La forma de hemiacetal cíclico de un azúcar que tiene el grupo $-OH$ del hemiacetal trans respecto al $-OH$ del centro quiral más bajo.

Anómeros (Sección 25.5): Los estereoisómeros cíclicos de los azúcares que sólo difieren en su configuración en el carbono del hemiacetal (anomérico).

Antarafacial (Sección 30.5): Una reacción pericíclica que tiene lugar en las caras opuestas de los dos extremos de un sistema electrónico π.

Antiaromática (Sección 15.3): Se refiere a una molécula plana conjugada con $4n$ electrones π. La deslocalización de los electrones π conducen a un aumento en la energía.

Anticodón (Sección 28.5): Una secuencia de tres bases en el ARNt que lee los codones en el ARNm, y lleva a los aminoácidos correctos a la posición para la síntesis de proteínas.

Aquiral (Sección 5.2): Que tiene una falta de preferencia por el lado derecho o el izquierdo. Una molécula es aquiral si tiene un plano de simetría y por tanto se superpone sobre su imagen especular.

Areno (Sección 15.1): Un benceno alquil sustituido.

Arilamina (Sección 24.1): Un compuesto aromático amino sustituido, $ArNH_2$.

ARN (Sección 28.1): *Véase* Ácido ribonucleico.

ARN de transferencia (Sección 28.4): Un tipo de ARN que transporta los aminoácidos a los ribosomas, donde se unen entre sí para generar proteínas.

ARN funcional (Sección 28.4): Nombre alternativo para ARNs pequeños.

ARN mensajero (Sección 28.4): Un tipo de ARN formado por la transcripción de ADN y utilizado para transportar los mensajes genéticos del ADN a los ribosomas.

ARN ribosomal (Sección 28.4): Un tipo de ARN utilizado en la estructura física de los ribosomas.

ARN pequeños (Sección 28.4): Un tipo de ARN que tiene una variedad de funciones dentro de la célula, incluyendo la transcripción de silenciamiento y la catalización de modificaciones químicas de otras moléculas de ARN.

Aromaticidad (Introducción del capítulo 15): Las características especiales de las moléculas conjugadas cíclicas. Estas características incluyen una estabilidad inusual y una tendencia a experimentar reacciones de sustitución en vez de reacciones de adición en el tratamiento con electrófilos. Las moléculas aromáticas son especies conjugadas, planas y cíclicas que tienen $4n + 2$ electrones π.

Atáctico (Sección 31.2): Un polímero de crecimiento en cadena en el que los sustituyentes se orientan aleatoriamente a lo largo del esqueleto.

Átomo en la cabecera del puente (Sección 4.9): Un átomo que es compartido por más de un anillo en una molécula policíclica.

Azúcar D (Sección 25.3): Un azúcar cuyo grupo hidroxilo en el centro quiral más lejano del grupo carbonilo apunta a la derecha cuando se representa en una proyección de Fischer.

Azúcar desoxi (Sección 25.7): Un azúcar con uno de sus grupos $-OH$ reemplazado por un $-H$.

Azúcar L (Sección 25.3): Un azúcar cuyo grupo hidroxilo en el centro quiral más alejado del grupo carbonilo apunta a la izquierda cuando se dibuja en una proyección de Fischer.

Azúcar reductor (Sección 25.6): Un azúcar que reduce el ion plata en la prueba de Tollens o el ion cúprico en las pruebas de Fehling o de Benedict.

Azúcar simple (Sección 25.1): Un carbohidrato que no puede degradarse en azúcares más pequeños por hidrólisis.

Banco de datos de proteínas (*Una mirada más profunda* del capítulo 19): Un depósito en línea mundial de los rayos X y los datos estructurales de RMN de macromoléculas biológicas. Para acceder al Banco de Datos de Proteínas, vaya a http://www.rcsb.org/pdb/

Base conjugada (Sección 2.7): El producto que resulta de la protonación de un ácido de Brønsted-Lowry.

Base de Brønsted-Lowry (Sección 2.7): Una sustancia que acepta un H^+ de un ácido.

Base de Lewis (Sección 2.11): Una sustancia que dona un par solitario de electrones a un ácido. Todos los nucleófilos son bases de Lewis.

Base de Schiff (Secciones 19.8, 29.5): Un nombre alterno para una imina, $R_2C{=}NR'$, utilizado principalmente en la bioquímica.

Bencílica (Sección 11.5): La posición al lado de un anillo aromático.

Bencino (Sección 16.8): Un compuesto inestable que tiene un enlace triple en un anillo de benceno.

***β*-Ceto éster** (Sección 22.5): Un 3-oxoéster.

***β*-Dicetona** (Sección 22.5): Una 1,3-dicetona.

***β*-Lactama** (*Una mirada más profunda* del capítulo 21): Una lactama de cuatro miembros o amida cíclica. Los antibióticos penicilina y cefalosporina contienen anillos *β*–lactama.

Betaína (Sección 19.11): Una molécula dipolar neutra con cargas no adyacentes positiva y negativa. Por ejemplo, una betaína es el aducto de un reactivo de Wittig con un compuesto carbonílico.

Bicapa lipídica (Sección 27.3): La estructura lipídica ordenada que forma una membrana celular.

Bicicloalcano (Sección 4.9): Un cicloalcano que contiene dos anillos.

Bromohidrina (Sección 8.3): Un bromoalcohol 1,2-disustituido; obtenido por la adición de HOBr a un alqueno.

Cadena codificadora (Sección 28.4): La cadena de ADN de hélice doble que contiene los genes.

Cadena conductora (Sección 28.3): El complemento de la cadena de ADN original de 5′→ 3′ que se sintetiza de forma continua en una sola pieza.

Cadena de sentido (Sección 28.4): La cadena codificadora de hélice doble de ADN que contiene el gen.

Cadena lateral (Sección 26.1): El sustituyente enlazado al carbono α de un aminoácido.

Cadena no codificada (Sección 28.4): Un nombre alternativo para la cadena plantilla del ADN.

Cadena plantilla (Sección 28.4): La cadena del ADN de doble-hélice que no contiene el gen.

Cadena retrasada (Sección 28.3): El complemento de la cadena de ADN original 3′ → 5′ que se sintetiza de forma discontinua en pequeños pedazos que luego son unidos por ligasas de ADN.

Cadena transportadora de electrones (Sección 29.1): La etapa final del catabolismo en la que se produce el TPA.

Calor de combustión (Sección 4.3): La cantidad de calor liberado cuando un compuesto se quema completamente en oxígeno.

Calor de hidrogenación (Sección 7.6): La cantidad de calor liberado cuando se hidrogena un enlace doble carbono-carbono.

Calor de reacción (Sección 6.7): Un nombre alterno para el cambio de entalpía en una reacción, ΔH.

Cambio de energía libre de Gibbs, ΔG (Sección 6.7): El cambio de energía libre que ocurre durante una reacción, dado por la ecuación $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$. Una reacción con un cambio de energía libre negativo es espontánea y una reacción con un cambio de energía libre positivo no es espontánea.

Cambio de entalpía, ΔH (Sección 6.7): El calor de la reacción. El cambio de entalpía que ocurre durante una reacción es la medida de la diferencia de la energía de enlace total entre los reactivos y los productos.

Cambio de entropía, ΔS (Sección 6.7): El cambio en cantidad de la aleatoriedad de una molécula. El cambio de entropía que ocurre durante una reacción es una medida de la diferencia de aleatoriedad entre los reactivos y los productos.

Campo alto (Sección 13.3): La porción a la derecha del gráfico de RMN.

Campo bajo (Sección 13.3): Se refiere a la porción a la izquierda del gráfico de RMN.

Capa (electrón) (Sección 1.2): Un grupo de los electrones de un átomo con el mismo número cuántico principal.

Capa de valencia (Sección 1.4): La capa de electrones más externa de un átomo.

Cara *Re* (Sección 5.11): Una de las dos caras de un átomo plano con hibridación sp^2.

Cara *Si* (Sección 5.11): Una de las dos caras de un átomo plano con hibridación sp^2.

Carbanión (Secciones 10.6, 19.7): Un anión carbono o sustancia que contiene un átomo de carbono trivalente cargado negativamente ($R_3C{:}^-$). Los carbaniones de alquilo tienen hibridación sp^3 y ocho electrones en la capa externa del carbono cargado negativamente.

Carbeno (Sección 8.9): Una sustancia neutra que contiene un átomo de carbono divalente que sólo tiene seis electrones en su capa externa ($R_2C{:}$).

Carbinolamina (Sección 19.8): Una molécula que contiene el grupo funcional $R_2C(OH)NH_2$. Las carbinolaminas se producen como intermediarias durante la adición nucleofílica de aminas a compuestos carbonílicos.

Carbocatión (Secciones 6.5 y 7.9): Un catión carbono o sustancia que contiene un átomo de carbono trivalente cargado positivamente que tiene seis electrones en su capa externa (R_3C^+).

Carbohidrato (Introducción del capítulo 25): Un polihidroxialdehído o cetona. Los carbohidratos pueden ser azúcares simples, como la glucosa, o azúcares complejos, como la celulosa.

Carbohidrato complejo (Sección 25.1): Un carbohidrato que está constituido por dos o más azúcares simples unidos entre sí.

Carboxilación (Sección 20.5): La adición de CO_2 a una molécula.

Carga formal (Sección 2.3): La diferencia en el número de electrones que posee un átomo en una molécula y el que posee el mismo átomo en su estado elemental.

Catabolismo (Sección 29.1): El grupo de las vías metabólicas que degradan las moléculas grandes en pequeñas.

Catalizador (Sección 6.11): Una sustancia que aumenta la velocidad de una transformación química proporcionando un mecanismo alternativo sin sufrir cambios en la reacción.

Catalizador de Adams (Sección 8.6): El catalizador de PtO_2 utilizado para las hidrogenaciones de alquenos.

Catalizador de Lindlar (Sección 9.5): Catalizador de hidrogenación utilizado para convertir alquinos en alquenos cis.

Catalizador de Ziegler-Natta (Sección 31.2): Un catalizador de un alquilaluminio y un compuesto de titanio utilizado para preparar polímeros de alquenos.

Centro anomérico (sección 25.5): El átomo de carbono hemiacetal en la forma cíclica piranosa o furanosa de un azúcar.

Centro de proquiralidad (Sección 5.11): Un átomo en un compuesto que puede convertirse en un centro quiral cambiando uno de sus sustituyentes enlazados.

Centro quiral o de quiralidad (Sección 5.2): Un átomo (por lo regular carbono) que está enlazado a cuatro grupos diferentes.

Centro estereogénico (Sección 5.2): Nombre alternativo para centro quiral.

Cera (Sección 27.1): Una mezcla de ésteres de ácidos carboxílicos de cadena larga con alcoholes de cadena larga.

Cetal (Sección 19.10): Nombre alternativo para un acetal derivado de una cetona en lugar de un aldehído y que consta de dos grupos $-OR$ unidos al mismo carbono, $R_2C(OR')_2$. Los cetales se utilizan a menudo como grupos protectores de cetonas.

Cetona (Introducción del capítulo 19): Un compuesto con dos sustituyentes orgánicos enlazados a un grupo carbonilo, $R_2C{=}O$.

Cetosa (Sección 25.1): Un carbohidrato con un grupo funcional cetona.

Cianohidrina (Sección 19.6): Un compuesto con un grupo $-OH$ y un grupo $-CN$ enlazados al mismo átomo de carbono; formado por la adición de HCN a un aldehído o a una cetona.

Ciclo de Krebs (Sección 29.7): Un nombre alterno para el ciclo del ácido cítrico, por el cual se degrada la acetil CoA a CO_2.

Ciclo del ácido cítrico (Sección 29.7): La vía metabólica por la cual se degrada la acetil CoA a CO_2.

Ciclo del ácido tricarboxílico (Sección 29.7): Un nombre alterno para el ciclo del ácido cítrico por el cual se degrada la acetil CoA a CO_2.

Cicloalcano (Sección 4.1): Un alcano que contiene un anillo de carbonos.

Ciclohexano de bote (Sección 4.5): Una conformación del ciclohexano que tiene una ligera semejanza con un bote. El ciclohexano de bote no tiene tensión angular pero tiene un gran número de interacciones eclipsantes que lo hacen menos estable que el ciclohexano de silla.

Cinética (Sección 11.2): Se refiere a las velocidades de reacción. Las mediciones cinéticas son útiles para ayudar a determinar los mecanismos de las reacciones.

Clorhidrina (Sección 8.3): Un cloro alcohol 1,2-disustituido; obtenido por la adición de HOCl a un alqueno.

Codón (Sección 28.5): Una secuencia de tres bases en una cadena de ARN mensajero que codifica la información genética necesaria para ocasionar que un aminoácido específico se incorpore a una proteína. Los codones en el ARNm son leídos por los anticodones complementarios en el ARNt.

Coenzima (Sección 26.10): Una molécula orgánica pequeña que actúa como cofactor.

Cofactor (Sección 26.10): Una parte pequeña no proteica de una enzima que es necesaria para la actividad biológica.

Complejo de Meisenheimer (Sección 16.7): Un intermediario formado por la adición de un nucleófilo a un anillo aromático halosustituido.

Compuesto aromático policíclico (Sección 15.6): Un compuesto con dos o más anillos aromáticos parecidos al de benceno fusionados entre sí.

Compuesto azo (Sección 24.8): Un compuesto con la estructura general $R{-}N{=}N{-}R'$.

Compuesto meso (Sección 5.7): Un compuesto que contiene centros quirales pero a pesar de esto es aquiral porque tiene un plano de simetría.

Compuesto organometálico (Sección 10.6): Un compuesto que contiene un enlace carbono-metal. Los reactivos de Grignard, RMgX, son ejemplos.

Compuesto policíclico (Sección 4.9): Un compuesto que contiene más de un anillo.

Configuración (Sección 5.5): El arreglo tridimensional de los átomos enlazados a un centro quiral.

Configuración absoluta (Sección 5.5): La estructura tridimensional exacta de una molécula quiral. La configuración absoluta se especifica por la convención *R,S* de Cahn-Ingold-Prelog y se representa en papel por las proyecciones de Fischer.

Configuración electrónica (Sección 1.3): Una lista de los orbitales ocupados por electrones en un átomo.

Configuración *R* (Sección 5.5): Configuración de un centro quiral utilizando las reglas de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog.

Configuración *S* (Sección 5.5): La configuración de un centro quiral utilizando las reglas de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog

Conformación (Sección 3.6): La forma tridimensional de una molécula en un instante dado, suponiendo que la rotación alrededor de los enlaces sencillos está congelada.

Conformación anti (Sección 3.7): El arreglo geométrico alrededor de un enlace sencillo carbono-carbono en el que los dos sustituyentes más grandes están separados 180° como se ve en una proyección de Newman.

Conformación de bote torcido (Sección 4.5): Una conformación del ciclohexano que es un poco más estable que una conformación de bote pura.

Conformación de Gauche (Sección 3.7): La conformación del butano en la que los dos grupos metilos están separados a 60° como se ve en una proyección de Newman. Esta conformación tiene 3.8 kJ/mol de tensión estérica.

Conformación de silla (Sección 4.5): Una conformación tridimensional del ciclohexano que se asemeja a la forma de una silla. La forma de silla del ciclohexano es la conformación de menor energía de la molécula.

Conformación eclipsada (Sección 3.6): El arreglo geométrico alrededor de un enlace sencillo carbono-carbono en el que los enlaces con los sustituyentes en un carbono son paralelos a los enlaces con los sustituyentes en el carbono vecino como se observa en una proyección de Newman.

Conformación escalonada (Sección 3.6): El arreglo tridimensional de los átomos alrededor de un enlace sencillo carbono-carbono en el

cual los enlaces en un carbono dividen a la mitad los ángulos de enlace en el segundo carbono visto de frente.

Conformación *s*-cis (Sección 14.5): La conformación de un dieno conjugado parecido a cis alrededor del enlace sencillo.

Confórmero (Sección 3.6): Un isómero conformacional.

Conjugación (Introducción del capítulo 14): Una serie de traslapes de orbitales *p*, por lo general en enlaces sencillos y múltiples alternados. Por ejemplo, el 1,3-butadieno es un dieno conjugado, la 3-buten-2-ona es una enona conjugada y el benceno es un trieno cíclico conjugado.

Conrotatorio (Sección 30.2): Un término utilizado para indicar que los orbitales *p* deben rotar en la misma dirección durante la apertura o cierre electrocíclico de un anillo.

Constante de acidez, K_a (Sección 2.8): Una medida de la fuerza de un ácido. Para cualquier ácido HA, la constante de acidez está dada por la expresión

$$K_a = \frac{[H_3O^+]\,[A^-]}{[HA]}$$

Constante de acoplamiento, *J* (Sección 13.11): La magnitud (expresada en hertzios) de la interacción entre los núcleos cuyos espines están acoplados.

Constante de basicidad, K_b (Sección 24.3): Una medida de la fuerza de una base. Para cualquier base B, la constante de basicidad está dada por la expresión.

$$B + H_2O \rightleftharpoons BH^+ + OH^-$$

$$K_b = \frac{[BH^+]\,[OH^-]}{[B]}$$

Constante de velocidad (Sección 11.2): La constante *k* en una ecuación de velocidad.

Control cinético (Sección 14.3): Se dice que una reacción que sigue la vía de la energía de activación más baja está cinéticamente controlada. El producto es el que se forma más rápido pero no es necesariamente el más estable.

Control termodinámico (Sección 14.3): Se dice que una reacción de equilibrio que genera el producto de menor energía y más estable está controlada termodinámicamente.

Copolímero (Sección 31.3): Un polímero que se obtiene cuando se permite que dos o más monómeros diferentes se polimericen juntos.

Copolímero en bloque (Sección 31.3): Un polímero en el que los bloques distintos de unidades de monómero idénticas alternan uno con otro.

Copolímero injertado (Sección 31.3): Un copolímero en el que las ramas de un homopolímero de una unidad de monómero están “injertadas” en una cadena del homopolímero de otra unidad de monómero.

Corriente anular (Sección 15.7): La circulación de electrones π inducida en los anillos aromáticos por un campo magnético externo. Este efecto explica el desplazamiento hacia el campo bajo de los protones de un anillo aromático en el espectro de ^{1}H-RMN.

Craqueo (*Una mirada más profunda* del capítulo 3): Un proceso utilizado en la refinación del petróleo en el que los alcanos grandes se rompen térmicamente en fragmentos más pequeños.

Cristalito (Sección 31.6): Una región altamente ordenada parecida a un cristal dentro de una cadena de polímero larga.

Cristalografía de rayos X (*Una mirada más profunda* del capítulo 12): Técnica que utiliza rayos X para determinar la estructura de las moléculas.

Cromatografía (Sección 26.5): Una técnica para separar una mezcla de compuestos en componentes puros. Los compuestos diferentes se adsorben en una base de soporte estacionaria y se transportan a lo largo de ésta a velocidades diferentes por una fase móvil.

Cuarteto (Sección 13.11): Un conjunto de cuatro picos en un espectro de RMN, ocasionado por la división espín-espín de una señal por tres espines nucleares adyacentes.

Cuaternario (*Véase* **Primario**)

Debye, D (Sección 2.2): Una unidad para medir los momentos dipolares; 1 D = 3.336×10^{-30} coulomb metro (C · m).

Degradación de Edman (Sección 26.6): Un método para la secuenciación N-terminal de las cadenas de péptido por el tratamiento con *N*-fenilisotiocianato.

Degradación de Wohl (Sección 25.6): Un método para acortar la cadena de un azúcar aldosa.

DEPT-RMN (Sección 13.6): Un método de RMN para distinguir entre las señales que se deben a CH_3, CH_2, CH y carbonos cuaternarios. Esto es, puede determinarse el número de hidrógenos enlazados a cada carbono.

Derivado ATZ (Sección 26.6): Una anilinotiazolinona formada a partir de un aminoácido durante la degradación de Edman de un péptido.

Derivado Boc (Sección 26.7): Un aminoácido protegido con una butiloxicarbonil amida.

Derivado de ácido carboxílico (Introducción del capítulo 21): Un compuesto en el que un grupo acilo está enlazado a un átomo electronegativo o sustituyente y que actúa como un grupo saliente en una reacción de sustitución. Ésteres, amidas y halogenuros de ácido son algunos ejemplos.

Derivado Fmoc (Sección 26.7): Un aminoácido protegido por una fluoroenilmetiloxicarbonil amida.

Desaminación (Sección 29.9): La eliminación de un grupo amino de una molécula, como ocurre con los aminoácidos durante la degradación metabólica.

Descarboxilación (Sección 22.7): La pérdida de un dióxido de carbono de una molécula: los β-ceto ácidos se descarboxilan rápidamente al calentarse.

Deshidratación (Secciones 8.1, 11.10, 17.6): La pérdida de agua de un alcohol para producir un alqueno.

Deshidrohalogenación (Secciones 8.1, 11.8): La pérdida de HX de un halogenuro de alquilo. Los halogenuros de alquilo experimentan la deshidrohalogenación para producir alquenos en el tratamiento con una base fuerte.

Deslocalización (Sección 10.4, 15.2): Un dispersamiento de la densidad electrónica sobre un sistema electrónico π. Por ejemplo, los cationes alílicos y los aniones alílicos están deslocalizados debido a que sus cargas están dispersas sobre todo el sistema electrónico π. Los compuestos aromáticos tienen $4n + 2\pi$ electrones deslocalizados sobre su anillo.

Desnaturalización (Sección 26.9): Los cambios físicos que ocurren en una proteína cuando se desestabilizan las estructuras secundarias y terciarias.

Desplazamiento de hidruro (Sección 7.11): El desplazamiento de un átomo de hidrógeno y su par de electrones a un centro catiónico cercano.

Desplazamiento químico (Sección 13.3): La posición en la gráfica de RMN donde absorbe un núcleo. Por convención, el desplazamiento químico del tetrametilsilano (TMS) se fija en cero y por lo regular las otras absorciones ocurren hacia el campo bajo (a la izquierda de la gráfica). Los desplazamientos químicos se expresan en unidades delta (δ), donde 1 δ es igual a 1 ppm de la frecuencia de operación del espectrómetro.

Desprotección (Sección 13.2): Un efecto observado en la RMN que ocasiona que un núcleo absorba hacia el campo bajo (a la izquierda) del tetrametilsilano (TMS) estándar. La desprotección es ocasionada por la eliminación de la densidad electrónica del núcleo.

Dextrorrotatorio (Sección 5.3): Una palabra utilizada para describir una sustancia ópticamente activa que rota el plano de polarización de la luz polarizada en el plano en una dirección hacia la derecha (a favor de las manecillas del reloj).

Diagrama de árbol (Sección 13.12): Un diagrama utilizado en la RMN para evitar los patrones de división complicados que pueden surgir de los acoplamientos múltiples.

Diagrama de energía (Sección 6.9): Una representación del curso de una reacción, en la que se grafica la energía libre como una función del progreso de la reacción. Se representan los reactivos, los estados de transición, los intermediarios y los productos y se indican sus niveles de energía apropiados.

Diastereómeros (Sección 5.6): Estereoisómeros sin imagen especular; los diastereómeros tienen la misma configuración en uno o más centros quirales pero difieren en los otros centros quirales.

Diastereotópico (Sección 13.8): Los hidrógenos en una molécula cuyo reemplazo por algún otro grupo conduce a diastereómeros distintos.

Diazoación (Sección 24.8): La conversión de una amina primaria, RNH_2, en un ion diazonio, RNH_2^+, por el tratamiento con ácido nitroso.

Dienófilo (Sección 14.5): Un compuesto que contiene un enlace doble que puede tomar parte en la reacción de cicloadición de Diels-Alder. Los dienófilos más reactivos son aquellos que tienen grupos sustractores de electrones en su enlace doble.

Digestión (Sección 29.1): La primera etapa del catabolismo, en la que los alimentos se degradan por la hidrólisis de enlaces éster, glicosídico (acetal) y peptídico (amida) para producir ácidos grasos, azúcares simples y aminoácidos.

Disacárido (Sección 25.8): Un carbohidrato que se forma al unir dos azúcares simples a través de un enlace acetal.

Disolvente aprótico polar (Sección 11.3): Un disolvente polar que no puede funcionar como un donador de ion hidrógeno. Los disolventes apróticos polares como el sulfóxido de dimetilo (DMSO) y la dimetilformamida (DMF) son particularmente útiles en las reacciones S_N2 debido a su habilidad para solvatar cationes.

Disolvente prótico (Sección 11.3): Un disolvente como el agua o el alcohol que puede actuar como un donador de protones.

Disrotatorio (Sección 30.2): Un término utilizado para indicar que los orbitales *p* rotan en direcciones opuestas durante las reacciones de apertura o cierre electrocíclico de un anillo.

Disulfuro (Sección 18.8): Un compuesto con la estructura general RSSR′.

División espín-espín (Sección 13.11): La división de una señal de RMN en un multiplete debido a una interacción entre los núcleos magnéticos cercanos cuyos espines están acoplados. La magnitud de la división espín-espín está dada por la constante de acoplamiento, *J*.

DL_{50} (*Una mirada más profunda* del capítulo 1): La cantidad de una sustancia por kilogramo de peso corporal que es letal para el 50% de los animales de prueba.

Doblamiento del anillo (Sección 4.6): Un movimiento molecular que convierte una conformación de silla del ciclohexano en otra conformación de silla. El efecto de un doblamiento del anillo es convertir un sustituyente axial en un sustituyente ecuatorial.

Doblete (Sección 13.11): Una doble línea de absorción de RMN ocasionada por la división espín-espín cuando el espín del núcleo bajo observación se acopla con el espín de un núcleo magnético vecino.

Ecuación de Henderson-Hasselbalch (Secciones 20.3, 24.5, 26.2): Una ecuación para determinar el grado de disociación de un ácido débil a varios valores de pH.

Ecuación de onda (Sección 1.2): Una expresión matemática que define el comportamiento de un electrón en un átomo.

Ecuación de velocidad (Sección 11.2): Una ecuación que expresa la dependencia de la velocidad de una reacción de la concentración de los reactivos.

Efecto de resonancia (Sección 16.4): La donación o sustracción de electrones a través del traslape de un orbital con los enlaces π vecinos. Por ejemplo, un oxígeno o un nitrógeno sustituyente dona electrones a un anillo aromático por el traslape del orbital O o N con los orbitales *p* del anillo aromático.

Efecto del isótopo de deuterio (Sección 11.8): Una herramienta utilizada en las investigaciones mecanísticas para establecer si se rompe un enlace C−H en la etapa limitante de velocidad de una reacción.

Efecto inductivo (Secciones 2.1, 7.9, 16.5): El efecto atrayente de electrones o sustractor de electrones transmitido a través de los enlaces σ. Los elementos electronegativos tienen un efecto inductivo sustractor de electrones.

Eicosanoide (Sección 27.4): Un lípido derivado biológicamente del ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico o ácido araquidónico. Son ejemplos las prostaglandinas, los tromboxanos y los leucotrienos.

Elastómero (Sección 31.5): Un polímero amorfo que tiene la habilidad de estirarse y recuperar su forma original.

Electrófilo (Sección 6.4): Una “afinidad por los electrones” o sustancia que acepta un par de electrones de un nucleófilo en una reacción de formación de un enlace polar.

Electroforesis (Sección 26.2, 28.6): Una técnica utilizada para separar moléculas orgánicas cargadas, particularmente fragmentos de proteínas y ADN. La mezcla a separarse se coloca sobre un gel o una hoja de una sustancia amortiguadora y se aplica un potencial eléctrico a través de los extremos del aparato. Las moléculas cargadas negativamente migran hacia el electrodo positivo y las moléculas cargadas positivamente migran hacia el electrodo negativo.

Electronegatividad (Sección 2.1): La habilidad de un átomo para atraer electrones en un enlace covalente. La electronegatividad aumenta a lo largo de la tabla periódica de derecha a izquierda y de abajo hacia arriba.

Electrones de no enlace (Sección 1.4): Electrones de valencia que no se utilizan en la formación de enlaces covalentes.

Elución (Sección 26.5): La eliminación de una sustancia de una columna cromatográfica.

Enamina (Sección 19.8): Un compuesto con el grupo funcional $R_2N{-}CR{=}CR_2$.

Enantiómeros (Sección 5.1): Estereoisómeros de una sustancia quiral que tienen una relación de imagen especular. Los enantiómeros deben tener configuraciones opuestas en todos los centros quirales.

Enantiotópico (Sección 13.8): Los hidrógenos en una molécula cuyo reemplazo por algún otro grupo conduce a enantiómeros diferentes.

Endergónica (Sección 6.7): Una reacción que tiene un cambio de energía libre positivo y por lo tanto no es espontánea. En un diagrama de energía de una reacción, el producto de una reacción endergónica tiene un nivel de energía mayor que los reactivos.

Endo (Sección 14.5): Un término que indica la estereoquímica de un sustituyente en un bicicloalcano con puentes. Un sustituyente endo es el más grande de los dos puentes.

Endonucleasa de restricción (Sección 28.6): Una enzima que es capaz de romper una molécula de ADN en puntos de la cadena donde se encuentra una secuencia de bases específica.

Endotérmica (Sección 6.7): Una reacción que absorbe calor y por tanto tiente un cambio de entalpía positivo.

Energía de activación (Sección 6.9): La diferencia de energía entre el estado basal y el estado de transición en una reacción. La cantidad de energía de activación determina la velocidad a la cual procede la reacción. La mayoría de las reacciones orgánicas tienen energías de activación de 40-100 kJ/mol.

Energía de disociación de enlace, *D* (Sección 6.8): La cantidad de energía necesaria para romper un enlace y producir dos fragmentos de radicales.

Enlace 1→4 (Sección 25.8): Un enlace glucósido entre el grupo −OH en C1 de un azúcar y el grupo −OH en C4 de otro azúcar.

Enlace axial (Sección 4.6): Un enlace a un ciclohexano de silla que yace a lo largo del eje del anillo, perpendicular al plano del anillo.

Enlace doble (Sección 1.8): Enlace covalente formado por la compartición de dos pares de electrones entre átomos.

Enlace covalente (Sección 1.15): Un enlace formado por el compartimiento de electrones entre átomos.

Enlace covalente polar (Sección 2.1): Un enlace covalente en el que la distribución de electrones entre los átomos es asimétrica.

Enlace ecuatorial (Sección 4.6): un enlace al ciclohexano que yace a lo largo del ecuador del anillo.

Enlace iónico (Sección 1.4): Atracción electrostática entre iones de carga diferente.

Enlace peptídico (Sección 26.4): Un enlace amida en una cadena de péptido.

Enlace pi (π) (Sección 1.8): El enlace covalente formado por el traslape lateral de los orbitales atómicos. Por ejemplo, los enlaces dobles carbono-carbono contienen un enlace π formado por el traslape lateral de dos orbitales *p*.

Enlace por puente de hidrógeno (Sección 2.12, 17.2): Una atracción débil entre un átomo de hidrógeno enlazado a un átomo electronegativo y un par solitario de electrones en otro átomo electronegativo.

Enlace sencillo (Sección 1.8): Enlace covalente formado cuando se comparte un par de electrones entre los átomos.

Enlace sigma (σ) (Sección 1.5): Un enlace covalente formado por el traslape frontal de los orbitales atómicos.

Enlaces doblados (Sección 4.4): Los enlaces en los anillos pequeños como el ciclopropano que se doblan fuera de la línea intranuclear y se traslapan en un ángulo leve, en vez de uno frontal. Los enlaces doblados están altamente tensionados y son altamente reactivos.

Enlace triple (Sección 1.9): Enlace covalente formado cuando se comparten tres pares de electrones entre los átomos.

Enol (Secciones 9.4, 22.1): Un alcohol vinílico que está en equilibrio con un compuesto carbonílico, C=C−OH.

Enzima (Sección 6.11, 26.10): Un catalizador biológico. Las enzimas son proteínas grandes que catalizan reacciones bioquímicas específicas.

Epímeros (Sección 5.6): Diastereómeros que difieren en la configuración en sólo un centro quiral, pero son iguales en todos los demás.

Epoxidación de Sharpless (*Una mirada más profunda* del capítulo 19): Un método para la síntesis enantioselectiva de un epóxido quiral por tratamiento de un alcohol alílico con hidroperóxido de ter-butilo, $(CH_3)_3C-OOH$, en presencia de tetraisopropóxido de titanio y tartrato de dietilo.

Epóxido (Sección 8.7): Un grupo funcional éter con un anillo de tres miembros.

Escala delta (Sección 13.3): Una escala arbitraria utilizada para calibrar las gráficas de RMN. Una unidad delta (δ) es igual a 1 parte por millón (ppm) de la frecuencia de operación del espectrómetro.

Esfingomielina (Sección 27.3): Un fosfolípido que tiene esfingosina como su esqueleto.

ESI (Sección 12.4): Ionización de electroaspersión, un método "suave" usado durante la espectrometría de masas de muestras biológicas de elevada masa molecular.

Espectro de absorción (Sección 12.5): Una gráfica de la longitud de onda de la luz incidente en función de la cantidad de luz absorbida. Las moléculas orgánicas muestran espectros de absorción en las regiones infrarroja y ultravioleta del espectro electromagnético.

Espectro electromagnético (Sección 12.5): El intervalo de energía electromagnética que incluye las radiaciones infrarroja, ultravioleta y visible.

Espectrometría de masas (Sección 12.1): Una técnica para medir la masa y por tanto el peso molecular (PM) de los iones.

Espectroscopía infrarroja (IR) (Sección 12.6): Un tipo de espectroscopía óptica que utiliza energía infrarroja. La espectroscopía IR es particularmente útil en la química orgánica para determinar los tipos de grupos funcionales presentes en las moléculas.

Espectroscopía ultravioleta (UV) (Sección 14.7): Una espectroscopía óptica que emplea la irradiación ultravioleta. La espectroscopía UV provee información estructural acerca del grado de conjugación de los electrones π en las moléculas orgánicas.

Esqueleto (Sección 26.4): La cadena contínua de átomos que recorre la longitud de una proteína u otro polímero.

Estado basal (Sección 1.3): La configuración electrónica más estable y de menor energía de una molécula o un átomo.

Estado de transición (Sección 6.9): Un complejo activado entre los reactivos que representa el punto de mayor energía en una curva de la reacción. Los estados de transición son complejos inestables que no pueden aislarse.

Estatina (*Una mirada más profunda* del capítulo 29): Fármaco que controla la biosíntesis de colesterol en el cuerpo mediante el bloqueo de la enzima HMG–CoA reductasa.

Éster (Introducción del capítulo 21): Un compuesto que contiene el grupo funcional $-CO_2R$.

Estereocentro (Sección 5.2): Nombre alternativo para centro quiral.

Estereoespecífica (Sección 8.9): Un término que indica que únicamente se produce un solo estereoisómero en una reacción dada en vez de una mezcla.

Estereoisómeros (Sección 4.2): Isómeros que tienen sus átomos conectados en el mismo orden pero tienen arreglos tridimensionales distintos. El término *estereoisómero* incluye a los enantiómeros y a los diastereómeros.

Estereoquímica (Capítulos 3, 4, 5): Rama de la química relacionada con el arreglo tridimensional de los átomos en las moléculas.

Estereoquímica anti (Sección 8.2): Lo opuesto de sin. Una reacción de adición anti es aquella en la que dos extremos del enlace doble son atacados desde lados distintos. Una reacción de eliminación anti es aquella en la que los dos grupos salen desde lados opuestos de la molécula.

Estereoquímica sin (Sección 8.5): Lo opuesto de anti. Una reacción de adición sin es en la que los dos extremos del enlace doble reaccionan desde el mismo lado. Una eliminación sin es en la que los dos grupos salen desde el mismo lado de la molécula.

Esteroide (Sección 27.6): Un lípido cuya estructura está basada en un esqueleto de carbono tetracíclico con tres anillos de 6 miembros y uno de 5 miembros. Los esteroides se encuentran en plantas y animales y tienen una variedad de funciones hormonales importantes.

Esteroides anabólicos (Sección 27.6): Andrógenos sintéticos que imitan los efectos de construcción de tejido de la testosterona natural.

Estrógeno (Sección 27.6): Una hormona sexual esteroide femenina.

Estructura condensada (Sección 1.12): Una forma abreviada de escribir estructuras en las que se sobreentienden los enlaces carbono-hidrógeno y carbono-carbono en vez de mostrarse explícitamente. Por ejemplo, el propeno tiene la estructura condensada $CH_3CH_2CH_3$.

Estructura cuaternaria (Sección 26.9): El nivel más alto de la estructura de las proteínas, que involucra un agregación específica de proteínas individuales en un racimo mayor.

Estructura de caballete (Sección 3.6): Una forma de representar la estereoquímica que utiliza una representación de líneas y da una vista en perspectiva de la conformación alrededor del enlace sencillo.

Estructura de enlace-línea (Sección 1.4): Una representación de una molécula que muestra los enlaces covalentes como líneas entre los átomos.

Estructura de esqueleto (Sección 1.12): Una forma reducida de escribir las estructuras en la que se supone que los átomos de carbono están en cada intersección de dos líneas (enlaces) y en el extremo de cada línea.

Estructura de Kekulé (Sección 1.4): Nombre alternativo para una estructura de enlace-línea que representa una molécula mostrando los enlaces covalentes como líneas entre los átomos.

Estructura de Lewis (Sección 1.4): Representación de una molécula que muestra los electrones de valencia como puntos.

Estructura electrón-punto (Sección 1.4): Una representación de una molécula que muestra a los electrones de valencia como puntos.

Estructura primaria (Sección 26.9): La secuencia de aminoácidos en una proteína.

Estructura secundaria (Sección 26.9): El nivel de la subestructura de las proteínas que involucra la organización de secciones de la cadena en arreglos ordenados como las hojas β-plegadas o las hélices α.

Estructura terciaria (Sección 26.9): El nivel de la estructura de las proteínas que involucra la forma en que la cadena de proteína entera se dobla en un arreglo tridimensional específico.

Etapa de propagación (Sección 6.3): La etapa en una reacción en cadena por radicales libres que se realiza en la cadena. Las etapas de propagación deben generar tanto el producto como un reactivo intermediario.

Etapa limitante de la velocidad (Sección 11.4): La etapa más lenta en una secuencia de reacción multietapa. La etapa limitante de la velocidad actúa como un tipo de cuello de botella en las reacciones multietapa.

Éter (Introducción del capítulo 18): Un compuesto que tiene dos sustituyentes orgánicos enlazados al mismo átomo de oxígeno, ROR′.

Éter de corona (Sección 18.7): Un poliéter con un anillo grande; utilizado como un catalizador de transferencia de fase.

Éter silil (Sección 17.8): Una sustancia con la estructura $R_3Si{-}O{-}R$. El éter silil actúa como un grupo protector de alcoholes.

Exergónica (Sección 6.7): Una reacción que tiene un cambio de energía libre negativo y por tanto es espontánea. En un diagrama de energía, el producto de una reacción exergónica tiene un nivel de energía menor que el de los reactivos.

Exo (Sección 14.5): Un término que indica la estereoquímica de un sustituyente en un bicicloalcano con puentes. Un sustituyente exo es anti al mayor de los dos puentes.

Exón (Sección 28.4): Una sección del ADN que contiene la información genética.

Exotérmica (Sección 6.7): Una reacción que libera calor y por tanto tiene un cambio de entalpía negativo.

Extremo 3′ (Sección 28.1): El extremo de una cadena de ácido nucleico con un grupo hidroxilo libre en C3′.

Extremo 5′ (Sección 28.1): El extremo de una cadena de ácido nucleico con un grupo hidroxilo libre en C5′.

Fenol (Introducción del capítulo 17): Un compuesto con un grupo −OH enlazado directamente a un anillo aromático, ArOH.

Fibra (Sección 31.6): Un hilo delgado producido estrujando un polímero fundido a través de orificios pequeños en un molde.

Forma *d,l* (Sección 5.8): La mezcla racémica de un compuesto quiral.

Forma de resonancia (Sección 2.4): Una estructura individual de un híbrido de resonancia.

Fosfato de acilo (Sección 21.8): un grupo funcional con un grupo acilo enlazado a un fosfato, $RCO_2PO_3^{2-}$.

Fosfina (Sección 5.10): Compuesto de fósforo trivalente, R_3P.

Fosfita (Sección 28.7): Compuesto con estructura $P(OR)_3$.

Fosfolípido (Sección 27.3): Un lípido que contiene un residuo de fosfato. Por ejemplo, los glicerofosfolípidos contienen un esqueleto de glicerol enlazado a dos ácidos grasos y a un ácido fosfórico.

Fosforamidita (Sección 28.7): Compuesto con estructura $R_2NP(OR)_2$.

Fragmento de Okazaki (Sección 28.3): Un segmento corto de una cadena de ADN que se biosintetiza quedando discontinua y luego se une por ligasas de ADN.

Frecuencia ν (Sección 12.5): El número de ciclos de onda electromagnéticos que viajan a través de un punto fijo en una unidad de tiempo dada. Las frecuencias se expresan en unidades de ciclos por segundo o hertz.

FT-RMN (Sección 13.4): Transformada de Fourier de RMN; una técnica rápida para registrar los espectros de RMN en la que todos los núcleos magnéticos absorben al mismo tiempo.

Fuerza de dispersión (Sección 2.12): Una interacción no covalente entre moléculas que se origina debido a los cambio constante de las distribuciones electrónicas dentro de las moléculas.

Fuerza de enlace (Sección 1.5): Un nombre alterno para la energía de disociación de enlace.

Fuerza dipolo-dipolo (Sección 2.12): Una interacción electrostática no covalente entre moléculas dipolares.

Fuerzas de van der Waals (Sección 2.12): Las fuerzas intermoleculares que son responsables de mantener unidas a las moléculas en los estados líquido y sólido.

Función de onda (Sección 1.2): Una solución a la ecuación de onda para definir el comportamiento de un electrón en un átomo. El cuadrado de la función de onda define la forma de un orbital.

Furanosa (Sección 25.5): La forma de anillo de cinco miembros de un azúcar simple.

Gas natural (*Una mirada más profunda* del capítulo 3): Forma natural de una mezcla de hidrocarburos que consiste principalmente de metano, junto con pequeñas cantidades de etano, propano y butano.

Geminal (Sección 19.5): Se refiere a dos grupos enlazados al mismo átomo de carbono. Por ejemplo, el 1,1-dibromopropano es un dibromuro germinal.

Geometría *E* (Sección 7.5): Un término utilizado para describir la estereoquímica de un enlace doble carbono-carbono. Se asignan prioridades a los dos grupos en cada carbono de acuerdo con las reglas de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog y se comparan los dos carbonos. Si los grupos con prioridad alta en cada carbono están en lados opuestos del enlace doble, el enlace tiene una geometría *E*.

Geometría *Z* (Sección 7.5): Un término utilizado para describir la estereoquímica de un enlace doble carbono-carbono. Se asignan prioridades a los dos grupos en cada carbono de acuerdo con las reglas de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog y se comparan los dos carbonos. Si los grupos con prioridad alta en cada carbono están en el mismo lado del enlace doble, el enlace tiene geometría *Z*.

Glicerofosfolípido (Sección 27.3): Un lípido que contiene un esqueleto de glicerol enlazado a dos ácidos grasos y a un ácido fosfórico.

Glicoconjugada (Sección 25.6): Una molécula en la que un carbohidrato está unido a un lípido o a una proteína a través de un enlace glicosídico.

Glical (Sección 25.9): Azúcar insaturado con un enlace doble C1$-$C2.

Glicol (Sección 8.7): Un diol, como el etilenglicol, $HOCH_2CH_2OH$.

Glicolípido (Sección 25.6): Una molécula biológica en la que un carbohidrato está enlazado a un lípido a través de un enlace glicosídico.

Glicoproteína (Sección 25.6): Una molécula biológica en la que un carbohidrato está enlazado a una proteína a través de un enlace glicosídico.

Glicósido (Sección 25.6): Una acetal cíclico formado por la reacción de un azúcar con otro alcohol.

Glucólisis (Sección 29.5): Una serie de diez reacciones catalizadas por enzimas que degradan la glucosa en 2 equivalentes de piruvato, $CH_3COCO_2^-$.

Gluconeogénesis (Sección 29.8): La vía anabólica por la cual los organismo producen glucosa a partir de precursores simples de tres carbonos.

Grado de insaturación (Sección 7.2): El número de anillos y/o enlaces múltiples en una molécula.

Grasa (Sección 27.1): Un triacilglicerol sólido derivado de una fuente animal.

Grupo acetilo (Sección 19.1): El grupo CH_3CO-.

Grupo acilo (Secciones 16.3, 19.1): Un grupo $-COR$.

Grupo activante (Sección 16.4): Un grupo donador de electrones como el hidroxilo ($-OH$) o el amino ($-NH_2$) que aumenta la reactividad de un anillo aromático hacia una sustitución electrofílica aromática.

Grupo alilo (Sección 7.3): Un sustituyente $H_2C{=}CHCH_2-$.

Grupo alquilo (Sección 3.3): La estructura parcial que queda cuando se elimina un átomo de hidrógeno de un alcano.

Grupo amílico (sección 3.3): Nombre alternativo para un grupo pentilo.

Grupo bencilo (Sección 15.1): El grupo $C_6H_5CH_2^-$.

Grupo benzoilo (Sección 19.1): El grupo C_6H_5CO-.

Grupo carbonilo (Vista previa de la química de los carbonilos): El grupo funcional $C{=}O$.

Grupo carboxilo (Sección 20.1): El grupo funcional $-CO_2H$.

Grupo desactivador (Sección 16.4): Un sustituyente sustractor de electrones que disminuye la reactividad de un anillo aromático hacia una sustitución electrofílica aromática.

Grupo fenilo (Sección 15.1): El nombre para la unidad $-C_6H_5$ cuando se considera como un sustituyente el anillo de benceno. Un grupo fenilo se abrevia como $-Ph$.

Grupo formilo (Sección 19.1): Un grupo $-CHO$.

Grupo funcional (Sección 3.1): Un átomo o grupo de átomos que es parte de una molécula más grande y que tiene una reactividad química característica.

Grupo mercapto (Sección 18.8): Un nombre alterno para el grupo tiol, $-SH$.

Grupo metileno (Sección 7.3): Un grupo $-CH_2-$ o $=CH_2$.

Grupo neopentilo (Sección 3.4): El grupo 2,2-dimetilpropilo, $(CH_3)_3CCH_2^-$.

Grupo protector (Secciones 17.8, 19.10, 26.7): Un grupo que se introduce para proteger un grupo funcional sensible hacia una reacción en otra parte de la molécula. Después de desempeñar su función protectora, se elimina el grupo.

Grupo R (Sección 3.3): Una abreviatura generalizada para una estructura orgánica parcial.

Grupo saliente (Sección 11.2): El grupo que se reemplaza en una reacción de sustitución.

Grupo vinilo (Sección 7.3): Un sustituyente $H_2C{=}CH-$.

Halogenación (Secciones 8.2, 16.1): Reacción de halógeno con un alqueno para formar un producto de adición 1,2-dihalogenuro o con un compuesto aromático para formar un producto de sustitución.

Halogenuro de ácido (Sección 21.1): Un grupo funcional con un grupo acilo enlazado a un átomo de halógeno, RCOX.

Halogenuro de alquilo (Introducción del capítulo 10): Un compuesto con un átomo de halógeno unido a un átomo de carbono saturado, sp^3.

Halohidrina (Sección 8.3): Un haloalcohol 1,2-disustiuido, como el obtenido en la adición de HOBr a un alqueno.

Hélice doble (Sección 28.2): La estructura de ADN en la que dos cadenas de polinucleótido se enrollan entre sí.

Hélice α (Sección 26.9): La estructura secundaria enrollada de una proteína.

Hemiacetal (Sección 19.10): Un grupo funcional que consiste en un grupo −OR y uno −OH enlazados al mismo carbono.

Hertz (Hz) (Sección 12-5): Unidad de medida de la frecuencia electromagnética, el número de ondas que pasan por un punto fijo por segundo.

Heterociclo (Secciones 15.5, 24.9): Una molécula cíclica cuyo anillo contiene más de un tipo de átomo. Por ejemplo, la piridina es un heterociclo que contiene cinco átomos de carbono y un átomo de nitrógeno en su anillo.

Híbrido de resonancia (Sección 2.4): Una molécula, como el benceno, que no puede representarse adecuadamente por una sola estructura de Kekulé pero en cambio debe considerarse como un promedio de dos o más estructuras de resonancia. Las estructuras de resonancia sólo difieren en las posiciones de sus electrones, no en sus núcleos.

Hidratación (Sección 8.4): La adición de agua a una molécula, como la que ocurre cuando se tratan los alquenos con ácido sulfúrico acuoso para dar alcoholes.

Hidroboración (Sección 8.5): La adición de borano (BH_3) o un alquilborano a un alqueno. Los productos trialquilborano resultantes pueden oxidarse para producir alcoholes.

Hidrocarburo (Sección 3.2): Un compuesto que sólo contiene carbono e hidrógeno.

Hidrofílico (Sección 2.12): Afinidad por el agua; atraído por el agua.

Hidrofóbico (Sección 2.12): Repulsión por el agua; repelido por el agua.

Hidrogenación (Sección 8.6): La adición de hidrógeno a un enlace doble o triple para producir un producto saturado.

Hidrogenólisis (Sección 26.7): Ruptura de un enlace por la reacción con hidrógeno. Por ejemplo, los ésteres y ésteres bencílicos se rompen por hidrogenólisis.

Hidroquinona (Sección 17.10): Un 1,4-dihidroxibenceno.

Hidroxilación (Sección 8.7): La adición de dos grupos −OH a un enlace doble.

Hiperconjugación (Secciones 7.6, 7.9): Una interacción que resulta del traslape de un orbital *p* vacío en un átomo con un enlace σ C−H vecino. La hiperconjugación es importante en la estabilización de carbocationes y de alquenos sustituidos.

Hoja plegada β (Sección 26.9): Un tipo de estructura secundaria de una proteína.

HOMO (Secciones 14.7, 30.1): Un acrónimo para el orbital molecular ocupado de mayor energía. Las simetrías del HOMO y del LUMO son importantes en las reacciones pericíclicas.

Homopolímero (Sección 31.3): Un polímero constituido por unidades repetidas idénticas.

Homotópico (Sección 13.8): Hidrógenos que dan la estructura idéntica en el reemplazo por X y por tanto muestran absorciones de RMN idénticas.

Hormona (Sección 27.6): Un mensajero químico que es segregado por una glándula endócrina y transportado a través del flujo sanguíneo al tejido objetivo.

Hormona adrenocortical (Sección 27.6): Una hormona esteroide segregada por las glándulas adrenales. Existen dos tipos de hormonas adrenocorticales: mineralocorticoides y glucocorticoides.

Horquilla de replicación (28.3): El punto en el que se desenrolla una cadena de ADN donde ocurre la replicación.

HPLC (Sección 26,5): Cromatografía líquida de alta presión; una variante de la cromatografía en columna usando alta presión para forzar el disolvente a través de partículas absorbentes muy pequeñas.

Iluro (Sección 19.11): Una molécula dipolar neutra con cargas positiva y negativa adyacentes. Los fosforanos utilizados en las reacciones de Wittig son iluros.

Imagen de resonancia magnética, MRI (*Una mirada más profunda* del capítulo 13): Una técnica de diagnóstico médico basada en la resonancia magnética nuclear.

Imida (Sección 24.6): Un compuesto con el grupo funcional $-CONHCO^-$.

Imina (Sección 19.8): Un compuesto con el grupo funcional $R_2C{=}NR$.

Iniciador (Secciones 6.3, 31.1): Una sustancia que se utiliza para iniciar una reacción en cadena por radicales libres o polimerización. Por ejemplo, la cloración por radicales de alcanos se inicia cuando una energía ligera rompe el enlace débil Cl−Cl para formar radicales Cl·.

Insaturada (Sección 7.2): Una molécula que tiene uno o más enlaces múltiples.

Integración (Sección 13.10): Una técnica para medir el área bajo un pico de RMN para determinar el número relativo de cada tipo de protón en una molécula.

Interacción 1,3-diaxial (Sección 4.7): La energía de tensión ocasionada por una interacción estérica entre los grupos axiales a tres átomos de carbono de distancia en un ciclohexano de silla.

Interacción no covalente (Sección 2.12): Una de varias interacciones entre moléculas enlace. Son ejemplos los enlaces por puente de hidrógeno, las fuerzas dipolo-dipolo y las fuerzas de dispersión.

Intermediario (Sección 6.10): Una especie que se forma durante el curso de un reacción multietapa pero no es el producto final. Los intermediarios son más estables que los estados de transición pero pueden o no ser lo suficientemente estables para aislarse.

Intramolecular, intermolecular (Sección 23.6): Una reacción que ocurre dentro de la misma molécula es intramolecular; una reacción que ocurre entre dos moléculas es intermolecular.

Intrón (Sección 28.4): Una sección de ADN que no contiene información genética.

Inversión de Walden (Sección 11.1): La inversión de la configuración en un centro quiral que acompaña una reacción S_N2.

Inversión piramidal (Sección 24.2): La inversión estereoquímica rápida de un compuesto de nitrógeno trivalente.

Ion acilo (Sección 16.3): Un carbocatión estabilizado por resonancia en el que la carga positiva se localiza en un carbono del grupo carbonilo, $R{-}\overset{+}{C}{=}O \leftrightarrow R{-}C{\equiv}O^+$. Los iones acilo son intermediarios en las reacciones de acilación de Friedel-Crafts.

Ion alcóxido (Sección 17.2): el anión RO^- formado por la desprotonación de un alcohol.

Ion bromonio (Sección 8.2): Una especie con un bromo divalente cargado positivamente, R_2Br^+.

Ion enolato (Sección 22.1): El anión de un enol $C{=}C{-}O^-$.

Ion fenóxido (Sección 17.2): El anión de un fenol, ArO^-.

Ion halonio (Sección 8.2): Una especie que contiene un halógeno divalente cargado positivamente. Los iones bromonio con un anillo de tres miembros están involucrados como intermediarios en la adición electrofílica de Br_2 a alquenos.

Ion molecular (Sección 12.1): El catión producido en el espectrómetro de masas por la pérdida de un electrón de la molécula precursora. La masa del ión molecular corresponde al peso molecular de la muestra.

Ion sulfonio (Sección 18.8): Una especie que contiene un átomo de azufre trivalente cargado positivamente, R_3S^+.

Ion tiolato (Sección 18.8): El anión de un tiol, RS^-.

Isómeros (Secciones 3.2, 5.9): Compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero estructuras diferentes.

Isómeros cis-trans (Secciones 4.2, 7.4): Estereoisómeros que difieren en su estereoquímica con respecto a un enlace doble o a un anillo.

Isómeros constitucionales (Secciones 3.2, 5.9): Los isómeros que tienen sus átomos conectados en un orden distinto. Por ejemplo, el buteno y el 2-metilpropano son isómeros constitucionales.

Isómeros ópticos (Sección 5.4): Un nombre alterno para los enantiómeros. Los isómeros ópticos son isómeros que tienen una relación de imagen especular.

Isotáctico (Sección 31.2): Un polímero de crecimiento en cadena en el que la estereoquímica de los sustituyentes se orienta de manera regular en el mismo lado del esqueleto.

Isótopos (Sección 1.1): Átomos del mismo elemento que tienen números de masa diferentes.

Lactama (Sección 21.7): Una amida cíclica.

Lactona (Sección 21.6): Un éster cíclico.

LDA (Sección 22.5): Diisopropilamida de litio, LiN $(i\text{-}C_3H_7)_2$, una base fuerte comúnmente utilizada para convertir compuestos carbonílicos en sus iones enolato.

Levorrotatoria (Sección 5.3): Una sustancia ópticamente activa que rota el plano de polarización de la luz polarizada en el plano en una dirección a la izquierda (en contra de las manecillas del reloj).

Lípido (Introducción del capítulo 27). Una sustancia de procedencia natural aislada de células y tejidos por la extracción con un disolvente no polar. Los lípidos pertenecen a varias clases estructurales distintas, que incluyen grasas, terpenos, prostaglandinas y esteroides.

Lipoproteína (*Una mirada más profunda* del capítulo 27): Una molécula compleja con partes de lípido y de proteína que transporta lípidos a través del cuerpo.

Localizador (Sección 3.4): Número en el nombre de un producto químico que localiza las posiciones de los grupos funcionales y los sustituyentes en la molécula.

Longitud de enlace (Sección 1.5): La distancia de equilibrio entre los núcleos de dos átomos que están enlazados entre sí.

Longitud de onda, λ (Sección 12.5): La longitud de una onda de pico a pico. La longitud de onda de la radiación electromagnética es inversamente proporcional a la frecuencia e inversamente proporcional a la energía.

LUMO (Secciones 14.7, 30.1): Un acrónimo para orbital molecular desocupado de menor energía. Las simetrías del LUMO y del HOMO son importantes en la determinación de la estereoquímica de las reacciones pericíclicas.

Luz polarizada en el plano (Sección 5.3): Luz que tiene sus ondas electromagnéticas oscilando en un solo plano en vez de en planos aleatorios. El plano de polarización se rota cuando la luz se pasa a través de una disolución de una sustancia quiral.

MALDI (Sección 12.4): Ionización por desorción láser asistida por patrón; un método suave utilizado para la espectrometría de masas de muestras biológicas de elevada masa molecular.

Mapa de potencial electrostático (Sección 2.1): Una representación molecular que utiliza colores para indicar la distribución de la carga en la molécula derivada de los cálculos mecánico-cuánticos.

Masa atómica (Sección 1.1): La masa promedio ponderada de los isótopos del estado natural de un elemento.

Mecánica molecular (*Una mirada más profunda* del capítulo 4). Un método basado en computadora para calcular la conformación de energía mínima de una molécula.

Mecanismo (Sección 6.2): Una descripción completa de cómo ocurre la reacción. Un mecanismo debe explicar todas las materias primas y todos los productos y debe describir los detalles de cada etapa individual en el proceso de la reacción global.

Meta, *m*- (Sección 15.1): Un prefijo de nomenclatura utilizado para los bencenos 1,3-disustituidos.

Metabolismo (Sección 29.1): Un nombre colectivo para las muchas reacciones que acontecen en las células de los organismos vivos.

Metabolito secundario (*Una mirada más profunda* del capítulo 7): Una pequeña molécula de origen natural que no es esencial para el crecimiento y desarrollo del organismo productor y no está clasificada por la estructura.

Metalociclo (Sección 31.5): Un compuesto cíclico que contiene un átomo de metal en su anillo.

Metátesis de dienos acíclicos (ADMET) (Sección 31.5): Método de síntesis de polímeros que emplea la reacción de metátesis de olefinas de un dieno de cadena abierta.

Método de ensamble de glical (Sección 25.9): Un método para enlazar monosacáridos para sintetizar polisacáridos.

Método didesoxi de Sanger (Sección 28.6): El método más comúnmente utilizado de secuenciación de ADN.

Micela (Sección 27.2): Racimos esféricos de moléculas parecidas a las del jabón que se agregan en disolución acuosa. Las cabezas iónicas de las moléculas se encuentran en el exterior, donde son solvatadas por agua y las colas orgánicas se agrupan en el interior de la micela.

Modificación (Sección 28.6): Modificación química de una proteína que ocurre después de la traducción del ADN.

Molécula (Sección 1.4): Una colección neutra de átomos mantenida por enlaces covalentes.

Molozonuro (Sección 8.8): El producto de adición inicial del ozono con un alqueno.

Momento dipolar, μ (Sección 2.2): Una medida de la polaridad neta de una molécula. Un momento dipolar aumenta cuando no coinciden los centros de masa de las cargas positiva y negativa dentro de una molécula.

Monómero (Secciones 8.10, 21.9; Introducción del capítulo 31): La unidad inicial simple a partir de la cual se prepara un polímero.

Monómero de vinilo (Secciones 8.10, 31.1): Un monómero de alqueno sustituido utilizado para preparar polímeros de crecimiento en cadena.

Monosacárido (Sección 25.1): Un azúcar simple.

Monosacárido esencial (Sección 25.7): Uno de los ocho azúcares simples que se obtiene mejor por medio de la dieta que por biosíntesis.

Monoterpenoide (*Una mirada más profunda* del capítulo 8, Sección 27.5): Un lípido de diez carbonos.

Multiplete (Sección 13.11): Un patrón de picos en un espectro de RMN que se origina por la división espín-espín de una sola absorción debida al acoplamiento entre los núcleos magnéticos vecinos.

Mutarrotación (Sección 25.5): El cambio en la rotación óptica observado cuando se disuelve en agua un anómero puro de un azúcar. La mutarrotación es ocasionada por la apertura y el cierre reversibles de un enlace acetal, lo cual produce una mezcla de anómeros en equilibrio.

Neuraminidasa (Sección 25.11): Una enzima presente en la superficie de las partículas virales que rompe el enlace manteniendo las partículas virales recién formadas en las células huésped.

Nitración (Sección 16.2): La sustitución de un grupo nitro en un anillo aromático.

Nitrilo (Sección 20.1): Un compuesto que contiene el grupo funcional C≡N.

Nodo (Sección 1.2): Una superficie de densidad electrónica cero dentro de un orbital. Por ejemplo, un orbital *p* tiene un plano nodal que pasa a través del centro del núcleo, perpendicular al eje del orbital.

NSAID (*Una mirada más profunda* del capítulo 15): Un fármaco antiinflamatorio no esteroide, como la aspirina o el ibuprofeno.

Nucleofilidad (Sección 11.3): La habilidad de una sustancia para actuar como un nucleófilo en una reacción S_N2.

Nucleófilo (Sección 6.4): Una especie rica en electrones que dona un par de electrones a un electrófilo en una reacción que forma un enlace polar. Los nucleófilos también son bases de Lewis.

Nucleósido (Sección 28.1): Un constituyente de un ácido nucleico que consiste de un residuo de azúcar enlazado a una purina heterocíclica o a una base pirimidina.

Nucleótido (Sección 28.1): Un constituyente de un ácido nucleico que consiste de un residuo de azúcar enlazado a una purina heterocíclica o una base pirimidina y a un ácido fosfórico. Los nucleótidos son las unidades de monómero a partir de las cuales se construyen el ADN y el ARN.

Nueva entidad molecular, NME (*Una mirada más profunda* del capítulo 6): Una nueva sustancia química biológicamente activa aprobada para su venta como medicamento por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos.

Número atómico, *Z* (Sección 1.1): El número de protones en el núcleo de un átomo.

Número de masa, *A* (Sección 1.1): El total de protones más neutrones en un átomo.

Número de onda, $\tilde{\nu}$ (Sección 12.6): El recíproco de la longitud de onda en centímetros.

Número de recambio (Sección 26.10): El número de moléculas del sustrato modificadas por una molécula de enzima por unidad de tiempo.

Nylon (Sección 21.9): Un polímero de crecimiento en pasos de una poliamida sintética.

Olefina (Introducción del capítulo 7): Un nombre alterno para un alqueno.

Oligonucleótido (Sección 28.7): Un pequeño segmento de ADN.

OM de antienlace (Sección 1.11): Un orbital molecular que es mayor en energía que los orbitales atómicos a partir de los cuales se forma.

OM de enlace (Sección 1.11): Un orbital molecular que es menor en energía que los orbitales atómicos a partir de los cuales se forma.

Ópticamente activo (Sección 5.3): Una sustancia en solución que rota el plano de polarización de la luz polarizada en el plano.

Orbital (Sección 1.2): Una función de onda, la cual describe el volumen del espacio alrededor de un núcleo en el que es más probable encontrar un electrón.

Orbital híbrido (Sección 1.6): Un orbital derivado de una combinación de orbitales atómicos. Los orbitales híbridos, como los híbridos sp^3, sp^2 y *sp* del carbono, están fuertemente direccionados y forman enlaces más fuertes que los orbitales atómicos.

Orbital híbrido *sp* (Sección 1.9): Un orbital híbrido derivado de la combinación de un orbital atómico *s* y uno *p*. Los dos orbitales *sp* que resultan de la hibridación se orientan en un ángulo de 180° uno con respecto al otro.

Orbital híbrido sp^2 (Sección 1.8): Un orbital híbrido derivado de la combinación de un orbital atómico *s* con dos orbitales atómicos *p*. Los tres orbitales híbridos sp^2 que resultan están en un plano a ángulos de 120° uno con respecto al otro.

Orbital híbrido sp^3 (Sección 1.6): Un orbital híbrido derivado de la combinación de un orbital atómico *s* con tres orbitales atómicos *p*. Los cuatro orbitales híbridos sp^3 que resultan se dirigen hacia las esquinas de un tetraedro regular a ángulos de 109° uno con respecto al otro.

Orbitales de frontera (Sección 30.1): Los orbitales moleculares ocupado de mayor energía (HOMO) y el desocupado de menor energía (LUMO).

Orbitales degenerados (Sección 15.2): Dos o más orbitales que tienen el mismo nivel de energía.

Organofosfato (Sección 1.10): Un compuesto que contiene un átomo de fósforo unido a cuatro átomos de oxígeno, con uno de los oxígenos también unido a un carbono.

Organohalogenuro (Introducción del capítulo 10): Un compuesto que contiene uno o más átomos de halógeno unidos a un carbono.

Orto o- (Sección 15.1): Un prefijo de nomenclatura utilizado para los bencenos 1,2-disustituidos.

Oxidación (Sección 10.8): Una reacción que ocasiona una disminución de los electrones que posee un carbono, por la formación de un enlace entre el carbono y un átomo más electronegativo (generalmente oxígeno, nitrógeno o un halógeno) o por la ruptura de un enlace entre el carbono y un átomo menos electronegativo (usualmente hidrógeno).

Oxima (Sección 19.8): Un compuesto con el grupo funcional $R_2C{=}NOH$.

Oximercuración (Sección 8.4): Un método para la hidratación de un enlace doble por la reacción de un alqueno con acetato mercúrico acuoso seguida por un tratamiento con $NaBH_4$.

Oxirano (Sección 8.7): Un nombre alterno para un epóxido.

Ozonuro (Sección 8.9): El producto formado por la adición de ozono a un enlace doble carbono-carbono. Por lo regular los ozonuros se tratan con un agente reductor, como zinc en ácido acético, para producir compuestos carbonílicos.

Par iónico (Sección 11.5): Una asociación libre entre dos iones en una disolución. Los pares iónicos están implicados como intermediarios

en las reacciones S_N1 para explicar la retención parcial de la estereoquímica que se observa con frecuencia.

Par solitario de electrones (Sección 1.4): Pares de electrones de no enlace en la capa de valencia. Los pares solitarios de electrones son utilizados por los nucleófilos en sus reacciones con electrófilos.

Para, *p*- (Sección 15.1): Un prefijo de nomenclatura para los bencenos 1,4-disustituidos.

Parafina (Sección 3.5): Un nombre común para los alcanos.

Péptido (Introducción del capítulo 26): Un polímero de aminoácidos corto en el que los residuos de aminoácidos individuales están unidos por enlaces amida.

Periodinano de Dess-Martin (Sección 17,7): Un reactivo a base de yodo comúnmente usado para la oxidación en laboratorio de un alcohol primario a un aldehído o un alcohol secundario a una cetona.

Periplanar (Sección 11.8): Una conformación en la que los enlaces a los átomos vecinos tienen un arreglo paralelo. En una conformación eclipsada, los enlaces vecinos son periplanares sin, en una conformación escalonada, los enlaces son periplanares anti.

Periplanar anti (Sección 11.8): Que describe una relación estereoquímica mediante la cual dos enlaces en los carbonos adyacentes yacen en el mismo plano a un ángulo de 180°.

Periplanar sin (Sección 11.8): Describe una relación estereoquímica en la que dos enlaces en los carbonos adyacentes están en el mismo plano y están eclipsados.

Peroxiácido (Sección 8.7): Un compuesto con el grupo funcional $-CO_3H$. Los peroxiácidos reaccionan con alquenos para dar epóxidos.

Peróxido (Sección 18.1): Una molécula que contiene un grupo funcional con enlace oxígeno-oxígeno, ROOR′ o ROOH.

pH fisiológico (Sección 20.3): El pH de 7.3 que existe dentro de las células.

Pico base (Sección 12.1): El pico más intenso del espectro de masas.

Pico principal (Sección 12.1): El pico en un espectro de masas que corresponde al ion molecular. Por lo tanto, la masa del pico principal representa el peso molecular del compuesto.

Piranosa (Sección 25.5): La forma de anillo con seis miembros de un azúcar simple.

PITC (Sección 26.6): Fenilisotiocianato; utilizado en la degradación de Edman.

pK_a (Sección 2.8): El logaritmo negativo común de la K_a; utilizado para expresar la fuerza de un ácido.

Plano de simetría (Sección 5.2): Un plano que divide a la mitad una molécula de tal manera que una mitad de la molécula es la imagen especular de la otra mitad. Las moléculas que contienen un plano de simetría son aquirales.

Plastificantes (Sección 31.6): Una molécula orgánica pequeña adicionada a los polímeros para actuar como un lubricante entre las cadenas de polímero.

Polaridad (Sección 2.1): La distribución asimétrica de electrones en una molécula que resulta cuando un átomo atrae electrones más fuertemente que el otro.

Polarizabilidad (Sección 6.4): La medida del cambio en la distribución electrónica de una molécula en respuesta al cambio de las interacciones eléctricas con disolventes o reactivos iónicos.

Policarbonato (Sección 31.4): Un poliéster en el que los grupos carbonilo están enlazados a dos grupos $-OR$, $[O{=}C(OR)_2]$.

Polimerización de la metátesis de olefinas (Sección 31.5): Un método de síntesis de polímeros basado en el uso de una reacción de metátesis de olefinas.

Polimerización por metátesis de apertura del anillo (ROMP) (Sección 31.5): Método de síntesis de polímeros que emplea una reacción de metátesis de olefina de un cicloalqueno.

Polímero (Secciones 8.10, 21.9, Introducción del capítulo 31): Una molécula grande constituida con unidades repetidas más pequeñas. Por ejemplo, el polietileno es un polímero sintético preparado a partir de unidades repetidas de etileno y el ADN es un biopolímero constituido por unidades repetidas de desoxirribonucleótido.

Polímero de crecimiento en cadena (Secciones 8.10, 31.1): Un polímero cuyos enlaces se producen por mecanismo de reacción en cadena. Son ejemplos el polietileno y otros polímeros de alquenos.

Polímero de crecimiento por etapas (Secciones 21.9, 31.4): Un polímero en el que cada enlace se forma independientemente de los otros. Son ejemplos los poliésteres y las poliamidas (nylons).

Polisacárido (Sección 25.9): Un carbohidrato que está constituido por muchos azúcares simples unidos entre sí por enlaces de glucósido (acetal).

Poliuretano (Sección 31.4): Un polímero de crecimiento por etapas preparado por la reacción entre un diol y un diisocianato.

Posición *α* (Introducción del capítulo 22): La posición al lado de un grupo carbonilo.

Postulado de Hammond (Sección 7.10): Un postulado que enuncia que podemos obtener una imagen de cómo se ve un estado de transición observando la estructura de la especie estable más cercana. Las reacciones exergónicas tienen estados de transición que se asemejan al reactivo; las reacciones endergónicas tienen estados de transición que se parecen al producto.

Primario, secundario, terciario y cuaternario (Sección 3.3): Términos utilizados para describir el patrón de sustitución en un sitio específico. Un sitio primario tiene un sustituyente orgánico enlazado a él, un sitio secundario tiene dos sustituyentes orgánicos, un sitio terciario tiene tres y un sitio cuaternario tiene cuatro.

	Carbono	Carbocatión	Hidrógeno	Alcohol	Amina
Primario	RCH_3	RCH_2^+	$RC\mathit{H}_3$	RCH_2OH	RNH_2
Secundario	R_2CH_2	R_2CH^+	$R_2C\mathit{H}_2$	R_2CHOH	R_2NH
Terciario	R_3CH	R_3C^+	$R_3C\mathit{H}$	R_3COH	R_3N
Cuaternario	$R_4\mathit{C}$				

Principio de aufbau (Sección 1.3): Las reglas para determinar la configuración electrónica de un átomo.

Principio de exclusión de Pauli (Sección 1.3): No más de dos electrones pueden ocupar el mismo orbital y estos dos deben tener espines de signo opuesto.

pro-R (Sección 5.11): Uno de los dos átomos idénticos en un compuesto, cuyo reemplazo conduce a un centro quiral *R*.

pro-S (Sección 5.11): Uno de los dos átomos idénticos en un compuesto cuyo reemplazo conduce a un centro quiral *S*.

Producto natural (*Una mirada más profunda* del capítulo 7): Término que generalmente se toma en el sentido de un metabolito secundario que se encuentra en bacterias, plantas y otros organismos vivos.

Proquiral (Sección 5.11): Una molécula que no puede convertirse de aquiral a quiral en una sola etapa química.

Prostaglandina (Sección 27.4): Un lípido derivado del ácido araquidónico. Las prostaglandinas están presentes en casi todos los tejidos

y fluidos corporales, donde desempeñan muchas funciones hormonales importantes.

Protección (Sección 13.2): Un efecto observado en la RMN que ocasiona que un núcleo absorba hacia el lado derecho (campo alto) de la gráfica. La protección es ocasionada por la donación de la densidad electrónica al núcleo.

Proteína (Introducción del capítulo 26): Un péptido grande que contiene 50 o más residuos de aminoácidos. Las proteínas funcionan como materias estructurales y como enzimas que controlan una química del organismo.

Proteína fibrosa (Sección 26.9): Una proteína que consiste en cadenas de polipéptidos arregladas lado a lado en filamentos largos. Tales proteínas son duras, insolubles en agua y en la naturaleza forman materiales estructurales, como el pelo, las pezuñas o las uñas.

Proteína globular (Sección 26.9): Una proteína que se enrolla en una forma compacta casi esférica. Estas proteínas, los cuales por lo general son solubles en agua y móviles dentro de la célula, son la clase estructural a la cual pertenecen las enzimas.

Proyección de Fischer (Sección 25.2): Un método de representación de la configuración absoluta de una molécula quiral en una página plana. Una proyección de Fischer utiliza una cruz para representar el centro quiral. Los brazos horizontales de la cruz representan los enlaces que salen del plano de la página y los brazos verticales de la cruz representan los enlaces que van hacia atrás del plano de la página.

Proyección de Newman (Sección 3.6): Un método para indicar las relaciones estereoquímicas entre los grupos sustituyentes en los carbonos vecinos. El enlace carbono-carbono se ve de frente y los carbonos se indican con un círculo. Los enlaces que irradian desde el centro del círculo están unidos al carbono frontal. Los enlaces que irradian desde el borde del círculo están unidos al carbono posterior.

Puente salino (Sección 26.9): La atracción iónica entre dos grupos cargados opuestamente en una cadena de proteína.

Punto isoeléctrico, p*I* (Sección 26.2): El pH al cual el número de cargas positivas y el número de cargas negativas en una proteína o un aminoácido son iguales.

Química combinatoria (*Una mirada más profunda* del capítulo 16): Un procedimiento en el que en cualquier lugar se preparan simultáneamente docenas o varios cientos de miles de sustancias.

Química orgánica (Introducción del capítulo 1): El estudio de los compuestos de carbono.

Química verde (*Una mirada más profunda* de los capítulos 11 y 24): El diseño e implementación de productos y procesos químicos que reducen el desperdicio y minimizan o eliminan la generación de sustancias peligrosas.

Quinona (Sección 17.10): Una 2,5-ciclohexadieno-1,4-diona.

Quiral (Sección 5.2): Que tiene preferencia por el lado izquierdo o derecho. Las moléculas quirales son aquellas que no tienen un plano de simetría y por lo tanto no son superponibles sobre su imagen especular. Por tanto, una molécula quiral existe en dos formas, una hacia el lado derecho y la otra hacia el lado izquierdo. La causa más común de quiralidad en una molécula es la presencia de un átomo de carbono que está enlazado a cuatro sustituyentes distintos.

Racemato (Sección 5.8): Un mezcla que consiste en partes iguales de enantiómeros (+) y (−) de una sustancia quiral, también llamada mezcla racémica.

Radical (Sección 6.2): Una especie que tiene un número impar de electrones, como el radical cloro, Cl·.

Radical del catión (Sección 12.1): Una especie reactiva formada en un espectrómetro de masas por la pérdida de un electrón de una molécula neutra y que tiene carga positiva y un número impar de electrones.

Reacción aldólica (Sección 23.1): La reacción de condensación carbonílica de un aldehído o una cetona para dar un compuesto β-hidroxi carbonílico.

Reacción bimolecular (Sección 11.2): Una reacción cuya etapa limitante de la velocidad ocurre entre los dos reactivos.

Reacción concertada (Sección 30.1): Una reacción que tiene lugar en una sola etapa sin intermediarios. Por ejemplo, la reacción de cicloadición de Diels-Alder es un proceso concertado.

Reacción de adición (Sección 6.1): La reacción que ocurre cuando dos reactivos se adicionan entre sí para formar un nuevo producto sin átomos "sobrantes".

Reacción de adición electrofílica (Sección 7.7): La adición de un electrófilo a un enlace doble carbono-carbono para generar un producto saturado.

Reacción de adición nucleofílica (Sección 19.4): Una reacción en la que se adiciona un nucleófilo al grupo carbonilo electrofílico de una acetona o de un aldehído para dar un alcohol.

Reacción de alcoximercuración (Sección 18.2): Un método para sintetizar éteres por la adición catalizada por un ion mercúrico de un alcohol a un alqueno, seguida por la desmercurización por tratamiento con $NaBH_4$.

Reacción de anelación de Robinson (Sección 23.12): Una síntesis de ciclohexenonas por una reacción de Michael secuencial y una reacción aldólica intramolecular.

Reacción de Cannizzaro (Sección 19.12): La reacción de adición nucleofílica de un aldehído para producir un alcohol y un ácido carboxílico en el tratamiento con una base.

Reacción de ciclización de Dieckmann (Sección 23.9): una reacción de condensación de Claisen intramolecular de un diéster para dar un β-ceto éster cíclico.

Reacción de cicloadición (Secciones 14.4, 30.5): Una reacción pericíclica en la que dos reactivos se adicionan juntos en una sola etapa para producir un producto cíclico. Un ejemplo es la reacción de Diels-Alder entre un dieno y un dienófilo para formar un ciclohexeno.

Reacción de condensación carbonílica (Sección 23.1): Una reacción que une dos compuestos carbonílicos por una combinación de reacciones de α-sustitución y adición nucleofílica.

Reacción de condensación de Claisen (Sección 23.7): La reacción de condensación carbonílica de dos moléculas de éster para formar como producto un β-ceto éster.

Reacción de Diels-Alder (Secciones 14.4, 30.5): La reacción de cicloadición de un dieno con un dienófilo para producir un ciclohexeno.

Reacción de eliminación (Sección 6.1): Lo que ocurre cuando un solo reactivo se divide en dos productos.

Reacción de eliminación de Hofmann (Sección 24.7): La reacción de eliminación de una amina para producir un alqueno por la reacción con yodometano, seguida por el calentamiento con Ag_2O.

Reacción de enamina de Stork (Sección 23.11): Una adición conjugada de una enamina a un compuesto carbonílico α,β-insaturado, seguido de una hidrólisis para producir un producto 1,5-dicarbonílico.

Reacción de esterificación de Fischer (Sección 21.3): La reacción de sustitución nucleofílica en el acilo catalizada por un ácido de un ácido carboxílico con un alcohol para producir un éster.

Reacción de Friedel-Crafts (Sección 16.3): Una reacción de sustitución electrofílica aromática para alquilar o acilar un anillo aromático.

Reacción de haloformo (Sección 22.6): La reacción de una metil cetona con halógeno y una base para producir un haloformo (CHX_3) y un ácido carboxílico.

Reacción de Hell-Volhard-Zelinskii (HVZ) (Sección 22.4): La reacción de un ácido carboxílico con Br_2 y fósforo para formar un ácido α-bromo carboxílico.

Reacción de Koenigs-Knorr (Sección 25.6): Un método para la síntesis de glicósidos por la reacción de un alcohol con un bromuro de piranosilo.

Reacción de metátesis de olefinas (Sección 31.5): Una reacción en la que dos olefinas (alquenos) intercambian sustituyentes en sus enlaces dobles.

Reacción de Michael (Sección 23.10): La reacción de adición conjugada de un ion enolato a un compuesto carbonílico insaturado.

Reacción de primer orden (Sección 11.4): Una reacción cuya etapa limitante de la velocidad es unimolecular y cuya cinética sólo depende de la concentración de un reactivo.

Reacción de radicales (Sección 6.3): Un reacción en la que los enlaces se forman por la donación de un electrón de cada uno de los dos reactivos y en las que los enlaces se rompen cuando cada fragmento sale con un electrón.

Reacción de rearreglo (Sección 6.1): La que ocurre cuando un solo reactivo experimenta una reorganización de los enlaces y de los átomos para generar un producto isomérico.

Reacción de rearreglo de Claisen (Secciones 18.4, 30.8): La conversión pericíclica de un éter alil fenílico en un *o*-alilfenol o de un éter alilvinílico en una cetona γ,δ insaturada por calentamiento.

Reacción de Sandmeyer (Sección 24.8): La reacción de sustitución nucleofílica de una sal arenodiazonio con un halogenuro cuproso para producir un halogenuro de arilo.

Reacción de segundo orden (Sección 11.2): Una reacción cuya etapa limitante de la velocidad es bimolecular y por lo tanto cuya cinética depende de la concentración de los dos reactivos.

Reacción de Simmons-Smith (Sección 8.9): La reacción de un alqueno con CH_2I_2 y Zn-Cu para producir un ciclopropano.

Reacción de sustitución (Sección 6.1): La que ocurre cuando dos reactivos intercambian partes para formar dos productos nuevos. Son ejemplos las reacciones S_N1 y S_N2.

Reacción de sustitución electrofílica aromática (Introducción del capítulo 16): Una reacción en la que un electrófilo (E^+) reacciona con un anillo aromático y sustituye a uno de los hidrógenos del anillo.

Reacción de sustitución nucleofílica (Sección 11.1): Una reacción en la que un nucleófilo reemplaza a otro unido a un átomo de carbono saturado.

Reacción de sustitución nucleofílica aromática (Sección 16.7): La reacción de sustitución de un halogenuro de arilo por un nucleófilo.

Reacción de sustitución nucleofílica en el acilo (Sección 21.2): Una reacción en la que un nucleófilo ataca un compuesto carbonílico y lo sustituye por un grupo saliente enlazado al carbono carbonílico.

Reacción de Wittig (Sección 19.11): La reacción de un iluro de fósforo con una cetona o un aldehído para producir un alqueno.

Reacción de Wolff-Kishner (Sección 19.9): La conversión de un aldehído o de una cetona en un alcano por la reacción con hidracina y una base.

Reacción de α-sustitución (Sección 22.2): La sustitución del átomo de hidrógeno α de un compuesto carbonílico por la reacción con un electrófilo.

Reacción E1 (Sección 11.10): Una reacción de eliminación unimolecular en la que el sustrato se disocia espontáneamente para dar un carbocatión intermediario, el cual pierde un protón en una etapa separada.

Reacción E1cB (Sección 11.10): Una reacción de eliminación unimolecular en la que primero se elimina un protón para dar un carbocatión intermediario, el cual expulsa el grupo saliente en una etapa separada.

Reacción E2 (Sección 11.8): Una reacción de eliminación bimolecular en la que los enlaces C−H y C−X se rompen simultáneamente.

Reacción electrocíclica (Sección 30.2): Una reacción pericíclica unimolecular en la que se forma o rompe un anillo por una reorganización concertada de los electrones a través de un estado de transición cíclico. Por ejemplo, la ciclación de 1,3,5-hexatrieno para producir 1,3-ciclohexadieno es una reacción electrocíclica.

Reacción en cadena (Sección 6.3): Una reacción que, una vez iniciada, se mantiene en un ciclo de etapas de propagación de repetición infinita. La cloración radical de alquenos es un ejemplo de una reacción en cadena que es iniciada por la irradiación con luz y después continúa en una serie de etapas de propagación.

Reacción en cadena de la polimerasa, RCP (Sección 28.8): Un método para amplificar cantidades pequeñas de ADN para producir cantidades mayores.

Reacción fotoquímica (Sección 30.2): Una reacción que se realiza irradiando con luz los reactivos.

Reacción pericíclica (Introducción del capítulo 30): Una reacción que ocurre en una sola etapa por una reorganización de los electrones de enlace en un estado de transición cíclico.

Reacción polar (Sección 6.4): Una reacción en la que los enlaces se forman cuando un nucleófilo dona dos electrones a un electrófilo y en el que los enlaces se rompen cuando un fragmento sale con ambos electrones del enlace.

Reacción sigmatrópica (Sección 30.8): Una reacción pericíclica que involucra la migración de un grupo de un extremo de un sistema electrónico π al otro.

Reacción S_N1 (Sección 11.4): Una reacción de sustitución nucleofílica unimolecular.

Reacción S_N2 (Sección 11.2): Una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular.

Reacción Suzuki-Miyaura (Sección 10.7): La reacción de acoplamiento catalizada por paladio de un halogenuro aromático o vinílico con un ácido borónico aromático o vinílico.

Reacción unimolecular (Sección 11.4): Una reacción que ocurre por la transformación espontánea de la materia prima sin la intervención de otros reactivos. Por ejemplo, la disociación de un halogenuro de alquilo terciario en la reacción S_N1 es un proceso unimolecular.

Reacciones acopladas (Sección 29.1): Dos reacciones que comparten un intermediario común de manera que la energía liberada en el paso favorable permita que se produzca el paso desfavorable.

Reactivo de Gilman (Sección 10.7): Un reactivo de diorganocobre, R_2CuLi.

Reactivo de Grignard (Sección 10.6): Un halogenuro de organomagnesio, RMgX.

Reactivo de Tollens (Sección 25.6): Un disolución de Ag_2O en amoniaco acuoso; utilizada para oxidar aldehídos a ácidos carboxílicos.

Rearreglo de Cope (Sección 30.8): El rearreglo sigmatrópico de un 1,5-hexadieno.

Rearreglo de Curtius (Sección 24.6): La conversión de un cloruro de ácido en una amina por la reacción con ion azida, seguida por el calentamiento con agua

Rearreglo de Hofmann (Sección 24.6): La conversión de una amida en una amina por la reacción con Br_2 y una base.

Rearreglo de McLafferty (Sección 12.3): Una vía de fragmentación del espectro de masas para los compuestos carbonílicos.

Reducción (Sección 10.8): Una reacción que ocasiona un aumento de los electrones que posee un carbono, ya sea por la ruptura de un enlace entre el carbono y un átomo más electronegativo o por la formación de un enlace entre el carbono y un átomo menos electronegativo.

Refinación (*Una mirada más profunda* del capítulo 3): El proceso por el cual el petróleo se convierte en gasolina y en otros productos útiles.

Regioespecífica (Sección 7.8): Un término que describe una reacción que ocurre con una regioquímica específica para formar un solo producto en vez de una mezcla de productos.

Región de identificación (Sección 12.7): La región compleja del espectro infrarrojo de 1500 a 400 cm^{-1}.

Regioquímica (Sección 7.8): Un término que describe la orientación de una reacción que ocurre en un sustrato asimétrico.

Regla de Hückel (Sección 15.3): Una regla que enuncia que las moléculas conjugadas monocíclicas que tienen $4n + 2$ electrones π (n = un entero) son aromáticas.

Regla de Hund (Sección 1.3): Si están disponibles dos o más orbitales vacios de igual energía, un electrón ocupa cada uno, con sus espines paralelos, hasta que todos están semillenos.

Regla de Markovnikov (Sección 7.8): Una guía para determinar la regioquímica (orientación) de las reacciones de adición electrofílica. En la adición de HX a un alqueno, el átomo de hidrógeno se enlaza al carbono del alqueno que tiene menos sustituyentes alquilo.

Regla de *n* + 1 (Sección 13.11): Un hidrógeno con otros n hidrógenos en los carbonos vecinos muestran $n + 1$ picos en su espectro de ^{1}H-RMN.

Regla de Zaitsev (Sección 11.7): Una regla que establece que por lo regular las reacciones de eliminación E2 generan el alqueno más sustituido como producto principal.

Regla del isopreno (*Una mirada más profunda* del capítulo 8): Una observación al efecto de que los terpenoides parecen estar hechos de unidades de isopreno (2-metil-1,3-butadieno) conectadas de cabeza a cola.

Regla del nitrógeno (Sección 24.10): Un compuesto con un número impar de átomos de nitrógeno, tienen un peso molecular de número impar.

Reglas de secuencia (Secciones 5.5, 7.5): Una serie de reglas para asignar prioridades relativas a los grupos sustituyentes en un átomo de carbono del enlace doble o en un centro quiral.

Reglas de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog (Secciones 5.5, 7.5): Una serie de reglas para asignar prioridades relativas a los grupos sustituyentes en un átomo de carbono del enlace doble o en un centro quiral.

Replicación (Sección 28.3): El proceso por el cual se desenrolla la cadena doble de ADN y se replica para producir dos copias nuevas.

Replicación semiconservadora (Sección 28.3): El proceso por el cual se forman las moléculas de ADN que contienen una cadena del ADN anterior y una cadena del ADN nuevo.

Residuo (Sección 26.4): Un aminoácido en una cadena de proteína.

Resina termoendurecible (Sección 31.6): Un polímero que cuando se calienta se vuelve altamente entrecruzado y se solidifica en una masa insoluble dura.

Resolución (Sección 5.8): El proceso por el que se separa una mezcla racémica en sus dos enantiómeros puros.

Resonancia magnética nuclear, RMN (Introducción del capítulo 13): Una técnica espectroscópica que provee información acerca de la estructura de carbono-hidrógeno de una molécula. La RMN funciona detectando las absorciones de energía que acompañan las transiciones entre los estados nucleares del espín que ocurren cuando se coloca una molécula en un campo magnético fuerte y se le irradia con ondas de radiofrecuencia.

Retrosintética (Secciones 9.9, 16.11): Una estrategia para planear síntesis orgánicas trabajando hacia atrás desde el producto final hacia el material inicial.

Rotación específica, $[\alpha]_D$ (Sección 5.3): La rotación óptica de un compuesto quiral en condiciones estándar.

Ruptura del enlace heterolítico (Sección 6.2): El tipo de ruptura de un enlace que ocurre en las reacciones polares cuando un fragmento sale con ambos electrones de enlace: $A{:}B \rightarrow A^+ + B{:}^-$.

Ruptura del enlace homolítico (Sección 6.2): El tipo de ruptura de un enlace que ocurre en las reacciones por radicales cuando cada fragmento sale con un electrón de enlace: $A{:}B \rightarrow A\cdot + B\cdot$.

Sacárido (Sección 25.1): Un azúcar.

Sal de amonio cuaternaria (Sección 24.1): Un compuesto iónico que contiene un átomo de nitrógeno cargado positivamente con cuatro grupos enlazados, $R_4N^+ X^-$.

Sal de arenodiazonio (Sección 24.8): Un compuesto aromático $Ar{-}\overset{+}{N}{\equiv}N\ X^-$; utilizado en la reacción de Sandmeyer.

Sal diazonio (Sección 24.8): Un compuesto con la estructura general $RN_2^+ X^-$.

Saponificación (Sección 21.6): Un término antiguo para la hidrólisis inducida por una base de un éster para producir una sal de ácido carboxílico.

Saturada (Sección 3.2): Una molécula que sólo tiene enlaces sencillos y por tanto no puede experimentar reacciones de adición. Los alcanos son saturados, pero los alquenos son insaturados.

Secuencia promotora (Sección 28.4): Una secuencia corta en el ADN situada arriba del sitio de inicio de la transcripción y reconocida por la polimerasa ARN.

Secuenciación de ADN didesoxi (Sección 28.6): Un método bioquímico para la secuenciación de cadenas de ADN.

Secundario (*Véase* **Primario**.)

Sesquiterpenoide (Sección 27.5): Un lípido con 15 carbonos.

Simétricamente permitida, simétricamente no permitida (Sección 30.2): Una reacción simétricamente permitida es un proceso pericíclico que tiene una simetría orbital favorable para la reacción a través de una vía concertada. Una reacción simétricamente no permitida es la que no tiene una simetría orbital favorable para la reacción a través de una vía concertada.

Sindiotáctico (Sección 31.2): Un polímero de crecimiento en cadena en el que los sustituyentes se ordenan de manera regular en lados opuestos del esqueleto.

Síntesis de aminas de Gabriel (Sección 24.6): Un método para preparar una amina por la reacción S_N2 de un halogenuro de alquilo con ftalimida de potasio, seguida por una hidrólisis.

Síntesis de azidas (Sección 24.6): Método para la preparación de aminas por la reacción S_N2 de un halogenuro de alquilo con un ion azida, seguida por una reducción.

Síntesis de éteres de Williamson (Sección 18.2): Un método para sintetizar éteres por la reacción S_N2 de un halogenuro de alquilo con un ion alcóxido.

Síntesis de Kiliani-Fischer (Sección 25.6): Un método para alargar la cadena de un azúcar aldosa.

Síntesis del amidomalonato (Sección 26.3): Un método para la preparación de α-aminoácidos por la alquilación del amidomalonato de dietilo con un halogenuro de alquilo seguido por desprotección y descarboxilación.

Síntesis del éster acetoacético (Sección 22.7): La síntesis de una metil cetona por la alquilación de un halogenuro de alquilo con acetoacetato de etilo, seguida por una hidrólisis y una descarboxilación.

Síntesis del éster malónico (Sección 22.7): La síntesis de un ácido carboxílico por la alquilación de un halogenuro de alquilo con malonato dietílico, seguida por una hidrólisis y una descarboxilación.

Síntesis en fase sólida (Sección 26.8): Una técnica de síntesis por la cual se enlaza covalentemente la materia prima a un polímero sólido y las reacciones se realizan en el sustrato enlazado. Después que se han efectuado las transformaciones deseadas, se separa el producto del polímero.

Síntesis enantioselectiva (*Una mirada más profunda* del capítulo 19): Un método de reacción que sólo produce un enantiómero sencillo de un producto quiral a partir de un reactivo aquiral.

Sistema de nomenclatura de la IUPAC (Sección 3.4): Reglas para nombrar compuestos, diseñadas por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada.

Sitios STR (*Una mirada más profunda* del capítulo 28): Secuencias cortas de repeticiones en tándem de ADN no codificante que son únicas para cada individuo y permiten la identificación de ADN.

Solvatación (Sección 11.3): El reagrupamiento de las moléculas de disolvente alrededor de una partícula de soluto para estabilizarla.

Sulfona (Sección 18.8): Un compuesto con la estructura general RSO_2R'.

Sulfonación (Sección 16.2): La sustitución de un grupo de ácido sulfónico ($-SO_3H$) dentro de un anillo aromático.

Sulfóxido (Sección 18.8): Un compuesto con la estructura general RSOR′.

Sulfuro (Sección 18.8): Un compuesto que tiene dos sustituyentes orgánicos enlazados al mismo átomo de azufre, RSR′.

Suprafacial (Sección 30.5): Una palabra utilizada para describir la geometría de las reacciones pericíclicas. Las reacciones suprafaciales tienen lugar en el mismo lado de los dos extremos de un sistema electrónico π.

Tautomería ceto-enol (Secciones 9.4, 22.1): El equilibrio rápido entre una forma carbonílica y una forma alcohol vinílico de una molécula.

Tautómeros (Secciones 9.4, 22.1): Isómeros que se interconvierten rápidamente.

Temperatura de transición de fusión, T_f (Sección 31.6): La temperatura a la cual se fusionan las regiones cristalinas de un polímero para dar un material amorfo.

Temperatura de transición de vidrio, T_v (Sección 31.6): La temperatura a la cual un polímero duro amorfo se vuelve suave y flexible.

Tensión angular (Sección 4.3): La tensión introducida en una molécula cuando un ángulo de enlace se deforma de su valor ideal. La tensión angular es particularmente importante en los cicloalcanos con un anillo pequeño, donde resulta de la compresión de los ángulos de enlace por debajo de sus valores tetraédricos ideales.

Tensión estérica (Secciones 3.7, 4.7): La tensión impuesta en una molécula cuando dos grupos están muy cercanos entre sí y tratan de ocupar el mismo espacio. La tensión estérica es responsable de la gran estabilidad de los alquenos trans frente a los cis y de la gran estabilidad de los ciclohexanos sustituidos ecuatorialmente frente a los sustituidos axialmente.

Tensión por eclipsamiento (Sección 3.6): La energía de tensión en una molécula ocasionada por las repulsiones electrónicas entre los enlaces eclipsados. A la tensión por eclipsamiento también se le llama tensión torsional.

Tensión torsional (Sección 3.6): La tensión en una molécula ocasionada por la repulsión electrónica entre les enlaces eclipsados. A la tensión torsional también se le llama tensión por eclipsamiento.

Teoría del enlace de valencia (Sección 1.5): Una teoría de enlace que describe el enlace covalente como el resultado del traslape de dos orbitales atómicos.

Teoría del orbital molecular (OM) (Secciones 1.11, 14.1): Una descripción de la formación del enlace covalente como resultado de una combinación matemática de orbitales atómicos (funciones de onda) para formar orbitales moleculares.

Terciario (*Véase* **Primario**.)

Termoplástico (Sección 31.6): Un polímero que tiene una T_v alta y por lo tanto es duro a temperatura ambiente, pero se vuelve suave y viscoso cuando se calienta.

Terpenoide (*Una mirada más profunda* del capítulo 8) (Sección 27.5): Un lípido que se deriva formalmente por la polimerización de cabeza a cola de las unidades de isopreno.

Tioéster (Sección 21.8): Un compuestos con el grupo funcional RCOSR′.

Tiol (Sección 18.8): Un compuesto que contiene el grupo funcional −SH.

TMS (Sección 13.3): Tetrametilsilano; utilizado como un estándar de calibración en la RMN.

TOF (Sección 12.4): Tiempo de recorrido de la espectrometría de masas; un método sensitivo de detección de masas con una exactitud de alrededor de 3 ppm.

Tosilato (Sección 11.1): Un éster de *p*-toluensulfonato; útil como grupo saliente en las reacciones de sustitución nucleofílica.

Traducción (Sección 28.5): El proceso por el cual la información genética transcrita del ADN al ARNm es leída por el ARNt y utilizada para dirigir la síntesis de proteínas.

Transaminación (Sección 29.9): El intercambio entre los reactivos de un grupo amino y un grupo ceto.

Transcripción (Sección 28.4): El proceso por el cual la información genética codificada en el ADN se lee y se utiliza para sintetizar el ARN en el núcleo de la célula. Un segmento pequeño de ADN de cadena

doble se desenrolla y los ribonucleótidos complementarios se alinean en la secuencia correcta para la síntesis del ARN.

Transiminación (Sección 29.9): El intercambio de un grupo amino y un grupo imina entre reactivos

Triacilglicerol (Sección 27.1): Un lípido, como los encontrados en la grasa animal y en el aceite vegetal, que es un triéster de glicerol con ácidos grasos de cadena larga.

Triplete (Sección 13.11): Un patrón de división simétrico de tres líneas observado en el espectro de ^{1}H-RMN cuando un protón tiene dos protones vecinos equivalentes.

Uretano (Sección 31.4): Un grupo funcional en el que el grupo carbonilo está enlazado a un grupo $-OR$ y a un grupo $-NR_2$.

Vecinal (Sección 9.2): Un término utilizado para referirse a un patrón de disustitución 1,2. Por ejemplo, el 1,2-dibromoetano es un dibromuro vecinal.

Vía de Embden-Meyerhof (Sección 29.5): Un nombre alterno para la glucólisis.

Vía de *β*-oxidación (Sección 29.3): La vía metabólica para la degradación de los ácidos grasos.

Vinílico (Sección 9.3): Un término que se refiere a un sustituyente en un átomo de carbono que presenta un enlace doble. Por ejemplo, el cloroetileno es un cloruro vinílico y los enoles son alcoholes vinílicos.

Virión (Sección 25.11): Partícula viral.

Vitamina (Sección 26.10): Una molécula orgánica pequeña que debe obtenerse en la dieta y se requiere en cantidades traza para el adecuado crecimiento y función.

Vulcanización (Sección 14.6): Una técnica para entrecruzar y endurecer un polímero de dieno calentándolo con un bajo porcentaje en peso de azufre.

Zwitterion (Sección 26.1): Una molécula dipolar neutra en la que las cargas positiva y negativa no son adyacentes. Por ejemplo, los aminoácidos existen como zwitteriones, $H_3\overset{+}{N}—CHR—CO_2^-$.

| APÉNDICE D

Respuestas a problemas seleccionados del texto

Las respuestas siguientes tienen como objetivo la verificación rápida mientras usted estudia.

Capítulo 1

1.1 **(a)** $1s^2\ 2s^2\ 2p^4$ **(b)** $1s^2\ 2s^2\ 2p^3$ **(c)** $1s^2\ 2s^2\ 2p^6\ 3s^2\ 3p^4$

1.2 **(a)** 2 **(b)** 2 **(c)** 6

1.3

1.4

1.5 **(a)** CCl_4 **(b)** AlH_3 **(c)** CH_2Cl_2 **(d)** SiF_4 **(e)** CH_3NH_2

1.6 **(a)** **(b)** **(c)** **(d)**

1.7 El C_2H_7 tiene demasiados hidrógenos para un compuesto con dos carbonos.

1.8

Todos los ángulos de enlace son cercanos a 109°.

1.9

1.10 El carbono del CH_3 es sp^3; los carbonos del enlace doble son sp^2; los ángulos de enlace C=C−C y C=C−H son de aproximadamente 120°; los otros ángulos de enlace son cercanos a 109°.

1.11 Todos los carbonos son sp^2 y todos los ángulos de enlace son cercanos a 120°.

1.12 Todos lo carbonos excepto el del CH_3 son sp^2.

1.13 El carbono del CH_3 es sp^3; los carbonos del enlace triple son sp; los ángulos de enlace C≡C−C y H−C≡C son de aproximadamente 180°.

1.14 **(a)** O tiene 2 pares solitarios y tiene hibridación sp^3
(b) N tiene 1 par solitario y tiene hibridación sp^3
(c) P tiene 1 par solitario y tiene hibridación sp^3
(d) S tiene 2 pares solitarios y tiene hibridación sp^3

1.15 **(a)**

HO, HO, OH, $NHCH_3$; 0 H, 1 H, 0 H, 1 H, 2 H, 0 H, 1 H, 1 H

Adrenalina—$C_9H_{13}NO_3$

(b)

O, HO; 3 H, 2 H, 1 H, 2 H, 0 H, 0 H, 2 H, 1 H, 0 H, 2 H, 1 H, 2 H, 1 H, 2 H, 0 H

Estrona—$C_{18}H_{22}O_2$

1.16 Existen numerosas posibilidades, tales como:

(a) C_5H_{12} $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_3$ $CH_3CH_2CH(CH_3)CH_3$ $CH_3C(CH_3)_2CH_3$

(b) C_2H_7N $CH_3CH_2NH_2$ CH_3NHCH_3

(c) C_3H_6O $CH_3CH_2CH(=O)$ $H_2C{=}CHCH_2OH$ $H_2C{=}CHOCH_3$

(d) C_4H_9Cl $CH_3CH_2CH_2CH_2Cl$ $CH_3CH_2CH(Cl)CH_3$ $CH_3CH(CH_3)CH_2Cl$

1.17

H_2N–C_6H_4–C(=O)OH

Capítulo 2

2.1 **(a)** H **(b)** Br **(c)** Cl **(d)** C

2.2 **(a)** $\overset{\delta+}{H_3C}—\overset{\delta-}{Cl}$ **(b)** $\overset{\delta+}{H_3C}—\overset{\delta-}{NH_2}$ **(c)** $\overset{\delta-}{H_2N}—\overset{\delta+}{H}$

(d) $H_3C—SH$ **(e)** $\overset{\delta-}{H_3C}—\overset{\delta+}{MgBr}$ **(f)** $\overset{\delta+}{H_3C}—\overset{\delta-}{F}$

El carbono y el azufre tienen electronegatividades idénticas.

2.3 $H_3C{-}OH < H_3C{-}MgBr < H_3C{-}Li = H_3C{-}F < H_3C{-}K$

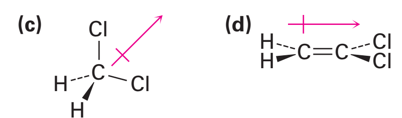
2.4 El cloro es rico en electrones y el carbono es pobre en electrones.

CH_3–Cl (H, H, H, C, Cl)

2.5 Se cancelan los dos dipolos C−O debido a la simetría de la molécula:

HO, OH, H, H, H, H, C, C

2.6 **(a)** $H_2C{=}CH_2$ No hay momento dipolar **(b)** $CHCl_3$ (H, Cl, Cl, Cl, C)



2.7 **(a)** Para el carbono: CF = 4 − 8/2 − 0 = 0

Para el nitrógeno en medio:
CF = 5 − 8/2 − 0 = +1

Para el nitrógeno al final:
CF = 5 − 4/2 − 4 = −1

(b) Para el nitrógeno: CF = 5 − 8/2 − 0 = +1

Para el oxígeno: CF = 6 − 2/2 − 6 = −1

(c) Para el nitrógeno: CF = 5 − 8/2 − 0 = +1

Para el enlace triple de carbono:
CF = 4 − 6/2 − 2 = −1

2.8

H, H, H–C–O–P(=O)(–O:)–O:; 0, -1

2.9 Las estructuras en **(a)** son formas resonantes.

2.10 (a) $CH_3O-P(=O)(O^-)(O^-)$ ⟷ $CH_3O-P(O^-)(=O)(O^-)$ ⟷ $CH_3O-P(O^-)(O^-)(=O)$

(b) $O^--N^+(=O)-O^-$ ⟷ $O=N^+(O^-)-O^-$ ⟷ $O^--N^+(O^-)=O$

(c) $H_2C{=}CH{-}CH_2^+$ ⟷ $H_2\overset{+}{C}{-}CH{=}CH_2$

(d) $C_6H_5-C(=O)-O^-$ ⟷ $C_6H_5-C(-O^-)=O$ ⟷ $C_6H_5-C(=O)-O^-$ ⟷ $C_6H_5-C(-O^-)=O$

2.11 HNO_3 + NH_3 ⟶ NH_4^+ + NO_3^-

HNO_3	NH_3	NH_4^+	NO_3^-
Ácido	Base	Ácido conjugado	Base conjugada

2.12 La fenilalanina es más fuerte.

2.13 El agua es un ácido más fuerte.

2.14 Ninguna reacción tendrá lugar.

2.15 La reacción tendrá lugar.

2.16 $K_a = 4.9 \times 10^{-10}$

2.17 (a)

$CH_3CH_2\ddot{O}H + H{-}Cl \rightleftharpoons CH_3CH_2\overset{+}{O}H_2 + Cl^-$

$H\ddot{N}(CH_3)_2 + H{-}Cl \rightleftharpoons H_2\overset{+}{N}(CH_3)_2 + Cl^-$

$\ddot{P}(CH_3)_3 + H{-}Cl \rightleftharpoons H{-}\overset{+}{P}(CH_3)_3 + Cl^-$

(b)

$HO^- + {}^+CH_3 \rightleftharpoons HO{-}CH_3$

$HO^- + B(CH_3)_3 \rightleftharpoons HO{-}\bar{B}(CH_3)_3$

$HO^- + MgBr_2 \rightleftharpoons HO{-}\bar{M}gBr_2$

2.18 (a) Más básico (rojo) Más ácido (azul)

Imidazol

(b) A—H + imidazol ⇌ imidazolio (H—N⁺) ⟷ imidazolio (resonancia)

imidazol + :B ⇌ anión imidazolato ⟷ anión imidazolato (resonancia)

2.19 La vitamina C es soluble en agua (hidrofílica); la vitamina A es soluble en grasa (hidrofílica).

Capítulo 3

3.1 **(a)** Sulfuro, ácido carboxílico, amina
(b) Anillo aromático, ácido carboxílico
(c) Éter, anillo aromático, amida, enlace C=C

3.2 **(a)** CH_3OH **(b)** CH_3 (benceno con CH_3) **(c)** O ‖ CH_3COH
(d) CH_3NH_2 **(e)** O ‖ $CH_3CCH_2NH_2$ **(f)**

3.3
Éster
O ‖ C, O, CH_3
H_3C, N
Amina
Enlace doble
$C_8H_{13}NO_2$

3.4
$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$

CH_3
$CH_3CHCH_2CH_2CH_3$

CH_3
$CH_3CH_2CHCH_2CH_3$

CH_3
$CH_3CCH_2CH_3$
CH_3

CH_3
$CH_3CHCHCH_3$
CH_3

3.5 El inciso **(a)** tiene nueve respuestas posibles.

(a)
O ‖ $CH_3CH_2CH_2COCH_3$ O ‖ $CH_3CH_2COCH_2CH_3$ O CH_3 ‖ $CH_3COCHCH_3$

(b)
CH_3 | $CH_3CHC{\equiv}N$ $CH_3CH_2CH_2C{\equiv}N$

(c) $CH_3CH_2SSCH_2CH_3$ $CH_3SSCH_2CH_2CH_3$ $CH_3SSCHCH_3$ | CH_3

3.6 **(a)** Dos **(b)** Cuatro **(c)** Cuatro

3.7
$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2$– $CH_3CH_2CH_2CH$– | CH_3

CH_3CH_2CH– | CH_2CH_3 $CH_3CH_2CHCH_2$– | CH_3

$CH_3CHCH_2CH_2$– | CH_3 CH_3 | CH_3CH_2C– | CH_3

CH_3 | CH_3CHCH– | CH_3 CH_3 | CH_3CCH_2– | CH_3

3.8
(a)
p CH_3
$CH_3CHCH_2CH_2CH_3$
p t s s p

(b)
p t p CH_3CHCH_3
$CH_3CH_2CHCH_2CH_3$
p s t s p

(c)
p CH_3 *p* CH_3
CH_3CHCH_2—C—CH_3
p t s *q p*
CH_3 *p*

3.9 Los carbonos primarios tienen hidrógenos primarios, los carbonos secundarios tienen hidrógenos secundarios y los carbonos terciarios tienen hidrógenos terciarios.

3.10
(a)
CH_3
$CH_3CHCHCH_3$
CH_3

(b)
CH_3CHCH_3
$CH_3CH_2CHCH_2CH_3$

(c)
CH_3
$CH_3CCH_2CH_3$
CH_3

3.11 **(a)** Pentano, 2-metilbutano, 2,2-dimetilpropano
(b) 2,3-Dimetilpentano
(c) 2,4-Dimetilpentano
(d) 2,2,5-Trimetilhexano

3.12 (a)

$$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{C}}HCHCH_2CH_3$$

(b)

$$CH_3CH_2CH_2\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{C}}-\underset{CH_2CH_3}{C}HCH_2CH_3$$

(c)

$$CH_3CH_2CH_2CH_2\overset{CH_2CH_2CH_3}{C}HCH_2C(CH_3)_3$$

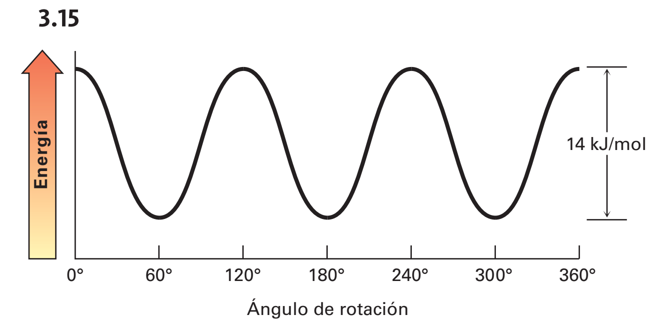
(d)

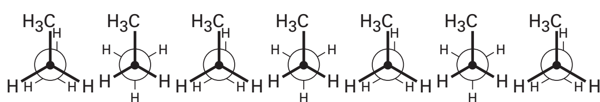
$$CH_3\overset{CH_3}{C}HCH_2\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{C}}CH_3$$

3.13 Pentilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo.

3.14 3,3,4,5-Tetrametilheptano

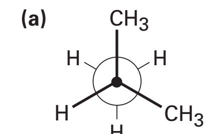
3.15





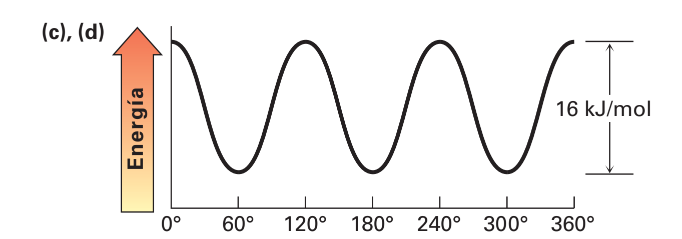
3.16

(a)



(b) 4.0 kJ/mol; 6.0 kJ/mol (CH_3, H, H H, H CH_3)

(c), (d)



3.17 CH_3, H_3C, H, H, CH_3, CH_3

3.18 CH_3 3.8 kJ/mol; H, CH_3, 3.8 kJ/mol; H, CH_3, CH_3 3.8 kJ/mol — Total: 11.4 kJ/mol

Capítulo 4

4.1 (a) 1,4-Dimetilciclohexano
(b) 1-Metil-3-propilciclopentano
(c) 3-Ciclobutilpentano
(d) 1-Bromo-4-etilciclodecano
(e) 1-Isopropil-2-metilciclohexano
(f) 4-Bromo-1-*ter*-butil-2-metilcicloheptano

4.2 (a) CH_3, CH_3 (b) (c) Cl, Cl (d) CH_3, Br, Br

4.3 3-Etil-1,1-dimetilciclopentano

4.4 (a) *trans*-1-Cloro-4-metilciclohexano
(b) *cis*-1-Etil-3-metilcicloheptano

4.5 (a) H_3C, H, Br, H (b) H, CH_3, CH_3, H

(c) CH_2CH_3, H, $C(CH_3)_3$, H

4.6 Los dos grupos hidroxilo son cis. Las dos cadenas laterales son trans.

4.7 (a) *cis*-1,2-Dimetilciclopentano
(b) *cis*-1-Bromo-3-metilciclobutano

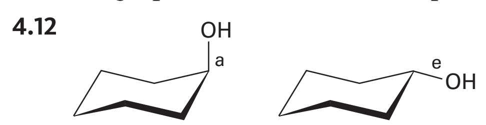
4.8 Seis interacciones: 21% de tensión

4.9 El isómero cis es menos estable debido a que los grupos metilo se eclipsan entre sí.

4.10 Diez interacciones eclipsadas: 40 kJ/mol; se libera el 35%.

4.11 La conformación **(a)** es más estable debido a que los grupos metilo están más separados.

4.12



4.13 CH_3 a, a CH_3; H_3C e, e CH_3

4.14 Antes del doblado de anillo, rojo y azul son ecuatoriales y verde es axial. Después del doblado de anillo, rojo y azul son axiales y verde es ecuatorial.

4.15 4.2 kJ/mol

4.16 El grupo ciano apunta hacia arriba.

4.17 Ecuatorial = 70%; axial = 30%

4.18 **(a)** 2.0 kJ /mol (axial C1)
(b) 11.4 kJ/mol (axial CH_3)
(c) 2.0 kJ /mol (axial Br)
(d) 8.0 kJ/mol (axial CH_2CH_3)

4.19 1-Cloro-2,4-dimetil-cilohexano (forma de silla menos estable)

4.20 La *trans*-Decalina es más estable debido a que no tiene interacciones 1,3-diaxiales.

4.21 Ambas fusiones de anillo son trans.

Capítulo 5

5.1 Quiral: tornillo, zapato

5.2 **(a)** $CH_2CH_2CH_3$ **(b)** **(c)** CH_3O

5.3 CO_2H y CO_2H

5.4 **(a)** **(b)**

5.5 Levorrotatorio

5.6 +16.1°

5.7 **(a)** $-Br$ **(b)** $-Br$
(c) $-CH_2CH_3$ **(d)** $-OH$
(e) $-CH_2OH$ **(f)** $-CH{=}O$

5.8 **(a)** $-OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_3$, $-H$
(b) $-OH$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2H$, $-CH_2OH$
(c) $-NH_2$, $-CN$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2NH_2$
(d) $-SSCH_3$, $-SH$, $-CH_3SCH_3$, $-CH_3$

5.9 **(a)** *S* **(b)** *R* **(c)** *S*

5.10 **(a)** *S* **(b)** *S* **(c)** *R*

5.11 HO, H_3C, $CH_2CH_2CH_3$

5.12 *S*

5.13 Los compuestos **(a)** y **(d)** son enantiómeros y son diastereoméricos con **(b)** y **(c)**.

5.14 Cinco centros de quiralidad y $2^5 = 32$ estereoisómeros

5.15 *S,S*

5.16 Los compuestos **(a)** y **(c)** son meso.

5.17 Los compuestos **(a)** y **(c)** tienen formas meso.

5.18 H_3C CH_3 OH — Meso

5.19 El producto retiene su estereoquímica *S* debido a que el centro de quiralidad no es afectado.

5.20 Dos sales diastereoméricas: (*R*)-ácido láctico más (*S*)-1-feniletilamina y (*S*)-ácido láctico más (*S*)-1-feniletilamina

5.21 **(a)** Isómeros constitucionales
(b) Diastereómeros

5.22 **(a)** *pro-S* ⟶ H H ⟵ *pro-R*

HO, CHO, HO H

(b) *pro-R* ⟶ H H ⟵ *pro-S*

H_3C, CO_2^-, $H_3\overset{+}{N}$ H

5.23 **(a)** Cara *Re*

$H_3C-C(=O)-CH_2OH$

Cara *Si*

(b) Cara *Re*

$H_3C-CH=C(H)-CH_2OH$

Cara *Si*

5.24 (*S*)-Lactato

5.25 Se adiciona el −OH a la cara *Re* del C2 y se adiciona el −H a la cara *Re* del C3. La adición global tiene estereoquímica anti.

Capítulo 6

6.1 **(a)** Sustitución **(b)** Eliminación
(c) Adición

6.2 1-Cloro-2-metilpentano, 2-Cloro-2-metilpentano, 3-Cloro-2-metilpentano, 2-Cloro-4-metilpentano, 1-Cloro-4-metilpentano

6.3

H, O, O, H, CO_2H

↓

H, O, O, H, CO_2H

6.4 **(a)** El carbono es electrofílico.
(b) El azufre es nucleofílico.
(c) Los nitrógenos son nucleofílicos.
(d) El oxígeno es nucleofílico; el carbono es electrofílico.

6.5 BF_3 — Electrofílico: orbital *p* vacío

6.6 Bromociclohexano; clorociclohexano

6.7 $(CH_3)_3C^+$

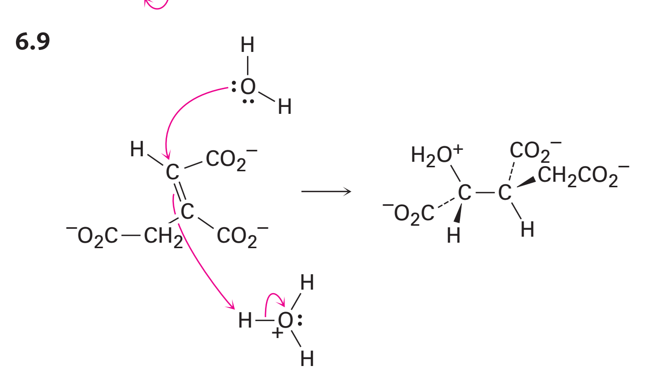
6.8

(a) $Cl-Cl$ + $:NH_3$ ⇌ $ClNH_3^+$ + Cl^-

(b) $CH_3\ddot{O}:^-$ + H_3C-Br ⟶ $CH_3\ddot{O}CH_3$ + Br^-

(c) $H_3C-C(Cl)(O^-)-OCH_3$ ⟶ $H_3C-C(=O)-OCH_3$ + Cl^-

6.9

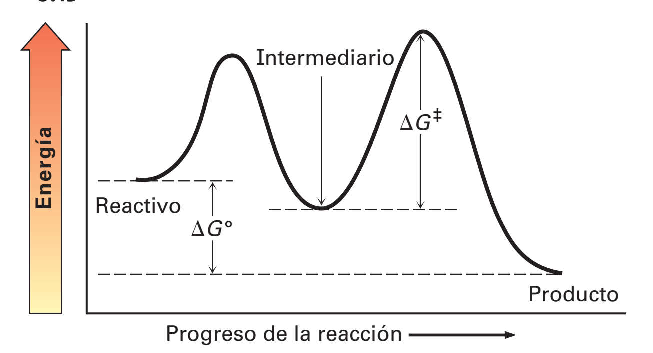


6.10 El $\Delta G°$ negativo es más favorable.

6.11 La K_{eq} mayor es más exergónica.

6.12 El $\Delta G^‡$ menor es más rápida.

6.13



Capítulo 7

7.1 **(a)** 1 **(b)** 2 **(c)** 2

7.2 **(a)** 5 **(b)** 5 **(c)** 3 **(d)** 1 **(e)** 6 **(f)** 5

7.3 $C_{16}H_{13}ClN_2O$

7.4 **(a)** 3,4,4-Trimetil-1-penteno
(b) 3-Metil-3-hexeno
(c) 4,7-Dimetil-2,5-octadieno
(d) 6-Etil-7-metil-4-noneno

7.5 **(a)** $H_2C{=}CHCH_2CH_2C(CH_3){=}CH_2$

(b) $CH_3CH_2CH_2CH{=}C(CH_2CH_3)C(CH_3)_3$

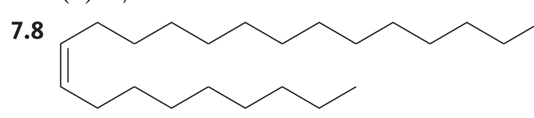
(c) $CH_3CH{=}CHCH{=}CHC(CH_3)_2{-}C(CH_3){=}CH_2$

(d) $(CH_3)_2CH$, $(CH_3)_2CH$, $C{=}C$, $CHCH_3(CH_3)$, $CHCH_3(CH_3)$ — tetraisopropiletileno: $[(CH_3)_2CH]_2C{=}C[CH(CH_3)_2]_2$

7.6 **(a)** 1,2-Dimetilciclohexeno
(b) 4,4-Dimetilciclohepteno
(c) 3-Isopropilciclopenteno

7.7 **(a)** 2,5,5-Trimetilhex-2-eno
(b) 2,3-Dimetilciclohexa-1-3-dieno

7.8



7.9 Los compuestos **(c)**, **(e)** y **(f)** tienen isómeros cis-trans.

7.10 **(a)** *cis*-4,5-Dimetil-2-hexeno
(b) *trans*-6-Metil-3-hepteno

7.11 **(a)** $-CH_3$ **(b)** $-Cl$ **(c)** $-CH{=}CH_2$
(d) $-OCH_3$ **(e)** $-CH{=}O$ **(f)** $-CH{=}O$

7.12 **(a)** $-Cl$, $-OH$, $-CH_3$, $-H$
(b) $-CH_2OH$, $-CH{=}CH_2$, $-CH_2CH_3$, $-CH_3$
(c) $-CO_2H$, $-CH_2OH$, $-C{\equiv}N$, $-CH_2NH_2$
(d) $-CH_2OCH_3$, $-C{\equiv}N$, $-C{\equiv}CH$, $-CH_2CH_3$

7.13 **(a)** *Z* **(b)** *E* **(c)** *Z* **(d)** *E*

7.14 CO_2CH_3, CH_2OH *Z*

7.15 **(a)** El 2-Metilpropeno es más estable que el 1-Buteno
(b) El *trans*-2-Hexeno es más estable que el *cis*-2-Hexeno
(c) El 1-Metilciclohexeno es más estable que el 3-Metilciclohexeno

7.16 (a) Clorociclohexano
(b) 2-Bromo-2-metilpentano
(c) 4-Metil-2-pentanol
(d) 1-Bromo-1-metilciclohexano

7.17 (a) Ciclopenteno
(b) 1-Etilciclohexeno o etilidenociclohexano
(c) 3-Hexeno
(d) Vinilciclohexano (ciclohexiletileno)

7.18 **(a)** $CH_3CH_2\overset{+}{C}(CH_3)CH_2CH(CH_3)CH_3$ **(b)** $\overset{+}{C}$–CH_2CH_3 (ciclopentilo)

7.19 En la conformación mostrada, sólo el grupo metilo C–H que es paralelo al orbital *p* del carbocatión puede mostrar hiperconjugación.

7.20 La segunda etapa es exergónica; el estado de transición se asemeja al carbocatión.

7.21 H, H, C, CH_2, H–Br → [H, H, +, → $:\ddot{Br}:^-$, H, H, +] → Br

Capítulo 8

8.1 2-Metil-2-buteno y 2-Metil-1-buteno

8.2 Cinco

8.3 *trans*-1,2-Dicloro-1,2-dimetilciclohexano

8.4 Cl, CH_3, CH_3, H y CH_3, Cl, CH_3, H

8.5 *trans*-2-Bromociclopentanol

8.6 Markovnikov

8.7 **(a)** 2-Pentanol **(b)** 2-Metil-2-pentanol

8.8 **(a)** Oximercuración del 2-metil-1-hexeno o 2-metil-2-hexeno
(b) Oximercuración del ciclohexiletileno o hidroboración del etilidenociclohexano

8.9 **(a)** $CH_3C(CH_3)(H)—CH(OH)CH_2CH_3$ **(b)** ciclohexil–CH(OH)–CH_3

8.10 **(a)** 3-Metil-1-buteno
(b) 2-Metil-2-buteno
(c) Metilenciclohexano

8.11 H_3C, H, CH_3, H, OH, H y H, H_3C, CH_3, H, OH, H

8.12 **(a)** 2-Metilpentano
(b) 1,1-Dimetilciclopentano
(c) *ter*-Butilciclohexano

8.13 O, H, C—C, H, H_3C, CH_3 *cis*-2,3-Epoxibutano

8.14 **(a)** 1-Metilciclohexeno
(b) 2-Metil-2-penteno
(c) 1,3-Butadieno

8.15 **(a)** $CH_3COCH_2CH_2CH_2CH_2CO_2H$
(b) $CH_3COCH_2CH_2CH_2CH_2CHO$

8.16 **(a)** 2-Metilpropeno **(b)** 3-Hexeno

8.17 **(a)** Cl, Cl **(b)** CH_3, CH_2, $CH_3CHCH_2CH—CHCH_3$

8.18 **(a)** $H_2C{=}CHOCH_3$ **(b)** $ClCH{=}CHCl$

8.19

$—CH_2\dot{C}H_2$ + $—CH(H)—\dot{C}H_2$ ⟶ $—CH_2CH_3$ + $—CH{=}CH_2$

8.20 Es una mezcla ópticamente inactiva, 50:50 de dos pares racémicos: (2*R*,4*R*) + (2*S*,4*S*) y (2*R*,4*S*) + (2*S*,4*R*)

8.21 Mezcla 50:50 de dos pares racémicos: (1*S*,3*R*) + (1*R*,3*S*) y (1*S*,3*S*) + (1*R*,3*R*)

Capítulo 9

9.1 **(a)** 2,5-Dimetil-3-hexino
(b) 3,3-Dimetil-1-butino
(c) 3,3-Dimetil-4-octino
(d) 2,5,5-Trimetil-3-heptino
(e) 6-Isopropilciclodecino
(f) 2,4-Octadien-6-ino

9.2 1-Hexino, 2-Hexino, 3-Hexino, 3-Metil-1-pentino, 4-Metil-1-pentino, 4-Metil-2-pentino, 3,3-Dimetil-1-butino

9.3 **(a)** 1,1,2,2-Tetracloropentano
(b) 1-Bromo-1-ciclopentiletileno
(c) 2-Bromo-2-hepteno y 3-bromo-2-hepteno

9.4 **(a)** 4-Octanona
(b) 2-Metil-4-octanona y 7-Metil-4-octanona

9.5 **(a)** 1-Pentino **(b)** 2-Pentino

9.6 **(a)** $C_6H_5C{\equiv}CH$ **(b)** 2,5-Dimetil-3-hexino

9.7 **(a)** Hidratación catalizada por sulfato mercúrico del fenilacetileno
(b) Hidroboración/oxidación del ciclopentilacetileno

9.8 **(a)** Reducir el 2-octino con Li/NH_3
(b) Reducir el 3-heptino con H_2/catalizador de Lindlar
(c) Reducir el 3-metil-1-pentino

9.9 No: **(a)**, **(c)**, **(d)**; sí: **(b)**

9.10 **(a)** 1-Pentino + CH_3I o propino + $CH_3CH_2CH_2I$
(b) 3-Metil-1-butino + CH_3CH_2I
(c) Ciclohexilacetileno + CH_3I

9.11 $CH_3C{\equiv}CH$ $\xrightarrow[\text{2. } CH_3I]{\text{1. } NaNH_2}$ $CH_3C{\equiv}CCH_3$ $\xrightarrow[\text{Catalizador de Lindlar}]{H_2}$ *cis*-$CH_3CH{=}CHCH_3$

9.12 **(a)** $KMnO_4$, H_3O^+
(b) H_2/Lindlar
(c) 1. H_2/Lindlar; 2. HBr
(d) 1. H_2/Lindlar; 2 BH_3; 3. NaOH, H_2O_2
(e) 1. H_2/Lindlar; 2. Cl_2
(f) O_3

9.13 **(a)** 1. $HC\equiv CH + NaNH_2$; 2. $CH_3(CH_2)_6CH_2Br$; 3. 2 H_2/Pd
(b) 1. $HC\equiv CH + NaNH_2$; 2. $(CH_3)_3CCH_2CH_2I$; 3. 2 H_2/Pd
(c) 1. $HC\equiv CH + NaNH_2$; 2. $CH_3CH_2CH_2CH_2I$; 3. BH_3; 4. H_2O_2
(d) 1. $HC\equiv CH + NaNH_2$; 2. $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2I$; 3. $HgSO_4$, H_3O^+

Capítulo 10

10.1 **(a)** 1-Yodobutano
(b) 1-Cloro-3-metilbutano
(c) 1,5-Dibromo-2,2-dimetilpentano
(d) 1,3-Dicloro-3-metilbutano
(e) 1-Cloro-3-etil-4-yodopentano
(f) 2-Bromo-5-clorohexano

10.2 **(a)** $CH_3CH_2CH_2C(CH_3)_2CH(Cl)CH_3$
(b) $CH_3CH_2CH_2C(Cl)_2CH(CH_3)_2$
(c) $CH_3CH_2C(Br)(CH_2CH_3)_2$
(d) Br, Br

(e) $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH(CH(CH_3)CH_2CH_3)CH_2CH(Cl)CH_3$

CH3CHCH2CH3
CH3CH2CH2CH2CH2CHCH2CHCH3
Cl

(f) Br, Br

10.3 Quiral: 1-Cloro-2-metilpentano, 3-Cloro-2-metilpentano, 2-Cloro-4-metilpentano, Aquiral: 2-cloro-2-metilpentano, 1-Cloro-4-metilpentano

10.4 1-Cloro-2-metilbutano (29%), 1-Cloro-3-metilbutano (14%), 2-Cloro-2-metilbutano (24%), 2-Cloro-3-metilbutano (33%)

10.5

10.6 El radical alílico intermediario reacciona en el sitio más accesible y forma el enlace doble más sustituido.

10.7 **(a)** 3-Bromo-5-metilciclohepteno y 3-Bromo-6-metilciclohepteno
(b) Cuatro productos

10.8 **(a)** 2-Metil-2-propanol + HCl
(b) 4-Metil-2-pentanol + PBr_3
(c) 5-Metil-1-pentanol + PBr_3
(d) 2,4-Dimetil-ciclopentanol + HF, piridina

10.9 Ocurren ambas reacciones.

10.10 Reacciona el reactivo de Grignard con D_2O

10.11 **(a)** 1. NBS; 2. $(CH_2)_2CuLi$
(b) 1. Li; 2. CuI; 3. $CH_3CH_2CH_2CH_2Br$
(c) 1. BH_3, 2. H_2O_2, NaOH 3: PBr_3; 4. Li después CuI; 5. $CH_3(CH_2)_4Br$

10.12

(a) < O = Cl <

(b) $CH_3CH_2NH_2$ < $H_2NCH_2CH_2NH_2$ < $CH_3C\equiv N$

10.13 **(a)** Reducción **(b)** Ninguna

Capítulo 11

11.1 Acetato de (*R*)-1-metilpentilo, $CH_3CO_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$

11.2 (*S*)-2-Butanol

11.3 (*S*)-2-Bromo-4-metilpentano ⟶ (*R*) $CH_3CH(CH_3)CH_2CH(SH)CH_3$

11.4 **(a)** 1-Yodobutano **(b)** 1-Butanol
(c) 1-Hexino **(d)** Bromuro de butilamonio

11.5 **(a)** $(CH_3)_2N^-$ **(b)** $(CH_3)_3N$ **(c)** H_2S

11.6 $CH_3OTos > CH_3Br > (CH_3)_2CHCl > (CH_3)_3CCl$

11.7 Similar a los disolventes próticos

11.8 Acetato de 1-etil-1-metilhexilo racémico

11.9 90.1% de racemización; 9.9% de inversión

11.10 (*S*)-Bromuro ⟶ H3C, OH, C, CH2CH3 **Racémico**

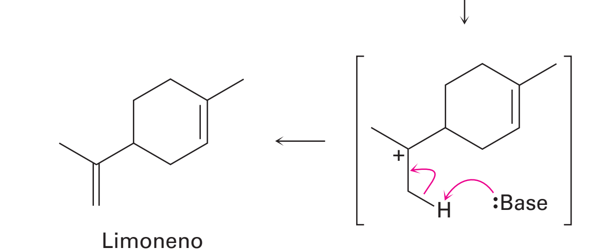
11.11 $H_2C{=}CHCH(Br)CH_3 > CH_3CH(Br)CH_3 > CH_3CH_2Br > H_2C{=}CHBr$

11.12 Se forma el mismo carbocatión alílico intermediario.

11.13 **(a)** S_N1 **(b)** S_N2

11.14

OPP
PP_i
+
Difosfato de linalilo



Limoneno

11.15 **(a)** Mayor: 2-metil-2-penteno; menor: 4-Metil-2-penteno
(b) Mayor: 2,3,5-trimetil-2-hexeno; menor: 2,3,5-Trimetil-3-hexeno y 2-Isopropil-4-metil-1-penteno
(c) Mayor: etilidenciclohexano; menor: ciclohexiletileno

11.16 **(a)** 1-Bromo-3,6-dimetilheptano
(b) 4-Bromo-1,2-dimetilciclopentano

11.17 (*Z*)-1-Bromo-1,2-difeniletileno

11.18 (*Z*)-3-Metil-2-penteno

11.19 Los isómeros cis reaccionan más rápido debido a que el bromo es axial

11.20 **(a)** S_N2 **(b)** E2 **(c)** S_N1 **(d)** E1cB

Capítulo 12

12.1 $C_{19}H_{28}O_2$

12.2 **(a)** 2-Metil-2-penteno **(b)** 2-Hexeno

12.3 **(a)** 43, 71 **(b)** 82 **(c)** 58 **(d)** 86

12.4 102 (M^+), 84 (deshidratación), 87 (ruptura alfa), 59 (ruptura alfa)

12.5 La energía de los rayos X es mayor; $\lambda = 9.0 \times 10^{-6}$ m es mayor en energía.

12.6 **(a)** 2.4×10^6 kJ/mol **(b)** 4.0×10^4 kJ/mol
(c) 2.4×10^3 kJ/mol **(d)** 2.8×10^2 kJ/mol
(e) 6.0 kJ/mol **(f)** 4.0×10^{-2} kJ/mol

12.7 **(a)** Cetona o aldehído **(b)** Compuesto nitro
(c) Ácido carboxílico

12.8 **(a)** El CH_3CH_2OH tiene una absorción de $-OH$.
(b) El 1-Hexeno tiene una absorción de enlace doble.
(c) El $CH_3CH_2CO_2H$ tienen una absorción amplia de $-OH$.

12.9 1450-1600 cm^{-1}: anillo aromático; 2100 cm^{-1}: C≡C; 3300 cm^{-1}: C≡C-H

12.10 **(a)** 1715 cm^{-1} **(b)** 1730, 2100, 3300 cm^{-1}
(c) 1720, 2500-3100, 3400-3650 cm^{-1}

12.11 1690, 1650, 2230 cm^{-1}

Capítulo 13

13.1 7.5×10^{-5} kJ/mol para ^{19}F; 8.0×10^{-5} kJ/mol para ^{1}H

13.2 1.2×10^{-4} kJ/mol

13.3 Los protones vinílicos C−H no son equivalentes.

b H, CH_3 a, C=C, c H, Cl

13.4 **(a)** 7.27 δ **(b)** 3.05 δ **(c)** 3.46 δ **(d)** 5.30 δ

13.5 **(a)** 420 Hz **(b)** 2.1 δ **(c)** 1050 Hz

13.6 **(a)** 4 **(b)** 7 **(c)** 4 **(d)** 5 **(e)** 5 **(f)** 7

13.7 **(a)** 1,3-Dimetilciclopenteno
(b) 2-Metilpentano
(c) 1-Cloro-2-metilpropano

13.8 $-CH_3$, 9.3 δ; $-CH_2-$, 27.6 δ; C=O, 174.6 δ; $-OCH_3$, 51.4 δ

13.9 23, 26 δ; OH; 132 δ; 124 δ; 39 δ; 24 δ; 68 δ; 18 δ

13.10 DEPT-135 (+) → $H_3C{-}O$; O=C−CH_2−CH_3 with DEPT-135 (–) on CH_2 and DEPT-135 (+) on CH_3; C=C; DEPT-135 (+) → H_3C; H ← DEPT-90, DEPT-135 (+)

13.11 $C_6H_5{-}CH_2{-}C(CH_3)_3$

13.12 Un espectro de DEPT-90 mostraría dos absorciones para el producto anti Markovnikov (RCH=CHBr) pero ninguna absorción para el producto de Markovnikov ($RBrC{=}CH_2$).

13.13 **(a)** Enantiotópico **(b)** Diastereotópico
(c) Diastereotópico **(d)** Diastereotópico
(e) Diastereotópico **(f)** Homotópico

13.14 (a) 2 **(b)** 4 **(c)** 3 **(d)** 4 **(e)** 5 **(f)** 3

13.15 4

13.16 **(a)** 1.43 δ **(b)** 2.17 δ **(c)** 7.37 δ
(d) 5.30 δ **(e)** 9.70 δ **(f)** 2.12 δ

13.17 Siete tipos de protones

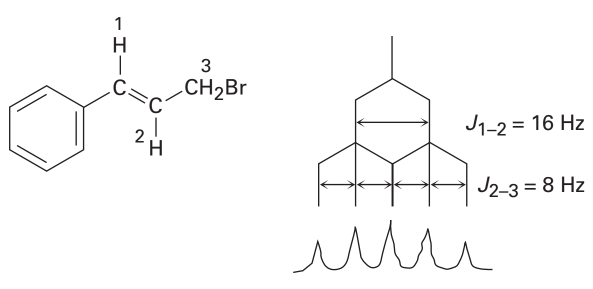
13.18 Dos picos; relación 3:2

13.19 **(a)** $-CHBr_2$, cuarteto; $-CH_3$, doblete
(b) CH_3O-, singulete; $-OCH_2-$, triplete; $-CH_2Br$, triplete
(c) $ClCH_2-$, triplete; $-CH_2-$, quinteto
(d) CH_3-, triplete; $-CH_2-$, cuarteto; $-CH-$, septeto; $(CH_3)_2$, doblete
(e) CH_3-, triplete; $-CH_2-$, cuarteto; $-CH-$, septeto; $(CH_3)_2$, doblete
(f) $=CH$, triplete, $-CH_2-$, doblete, C$-$H aromático, dos multipletes

13.20 **(a)** CH_3OCH_3 **(b)** $CH_3CH(Cl)CH_3$
(c) $ClCH_2CH_2OCH_2CH_2Cl$
(d) $CH_3CH_2CO_2CH_3$ o $CH_3CO_2CH_2CH_3$

13.21 $CH_3CH_2OCH_2CH_3$

13.22 $J_{1\text{-}2}$ = 16 Hz; $J_{2\text{-}3}$ = 8 Hz



13.23 El 1-cloro-1-metilciclohexano tiene una absorción de metilo singulete.

Capítulo 14

14.1 El $\Delta H°_{hidróg}$ para el aleno es -252 kJ/mol. El aleno es menos estable que un dieno no conjugado, el cual es menos estable que un dieno conjugado.

14.2 1-Cloro-2-penteno, 3-Cloro-1-penteno, 4-Cloro-2-penteno

14.3 El 4-Cloro-2-penteno predomina en ambos.

14.4 Adición 1,2: 6-Bromo-1,6-dimetilcilohexeno, Adición 1,4: 3-Bromo-1,2-dimetilciclohexeno

14.5 La interconversión ocurre por la disociación S_N1 al catión intermediario común.

14.6 El enlace doble está más sustituido.

14.7

H
CO_2CH_3
H
CH_3

14.8 Dienófilos buenos: **(a)**, **(d)**

14.9 El compuesto **(a)** es *s*-cis. El compuesto **(c)** puede rotar a *s*-cis.

14.10

H
CO_2CH_3
H
H CO_2CH_3

14.11

$-\!\!\left(CH_2C{=}CHCH_2\right)\!\!-_n$ (con grupo fenilo en C)

14.12

H^+

$H_2C{=}CH{-}CH{=}CH_2 \longrightarrow$

$CH_3{-}CH{=}CH{-}CH_2^+ \xrightarrow{H_2C=CH-CH=CH_2}$ Polímero

14.13 300-600 kJ/mol; la energía UV es mayor que las energías IR o de RMN.

14.14 1.46×10^{-5} M

14.15 Todos tienen absorciones UV a excepción de **(a)**

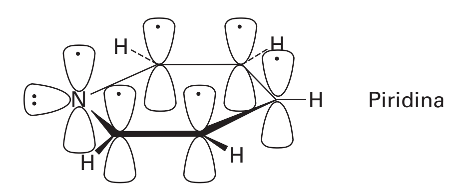
Capítulo 15

15.1 **(a)** Meta **(b)** Para **(c)** Orto

15.2 **(a)** *m*-Bromoclorobenceno
(b) (3-Metilbutil)benceno
(c) *p*-Bromoanilina
(d) 2,5-Diclorotolueno
(e) 1-Etil-2,4-dinitrobenceno
(f) 1,2,3,5-Tetrametilbenceno

15.3 **(a)** Cl, Br **(b)** CH_3, Br **(c)** Cl, NH_2 **(d)** H_3C, Cl, CH_3

15.4 La piridina tiene un sexteto aromático de electrones.

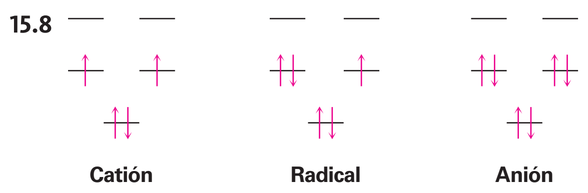


15.5 El ciclodecapentaeno no es plano debido a las interacciones estéricas.

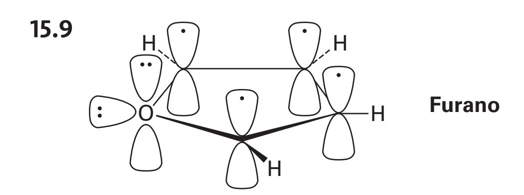
15.6 Todos los enlaces C—C son equivalentes; una línea de resonancia en ambos espectros de RMN de ^1H y de ^{13}C.

15.7 El dianión ciclooctatetraenilo es aromático (diez electrones π) y plano.

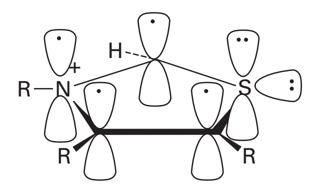
15.8



15.9



15.10 El anillo de tiazolio tiene seis electrones π.



15.11

15.12 Cada uno de los tres nitrógenos en el enlace doble contribuye uno; el nitrógeno restante contribuye dos.

Capítulo 16

16.1 *o*-, *m*- y *p*-Bromotolueno

16.2

$2\ BF_4^-$, F—N^+ … N^+—CH_2Cl, (F-TEDA-BF_4), :Base, H, F, +, H, F

16.3 *o*-Xileno: 2; *p*-Xileno: 1; *m*-Xileno: 3

16.4 D^+ realiza sustituciones electrofílicas en el anillo.

16.5 No hay rearreglo: **(a)**, **(b)**, **(e)**

16.6 *ter*-Butilbenceno

16.7 **(a)** $(CH_3)_2CHCOCl$ **(b)** PhCOCl

16.8 **(a)** Fenol > Tolueno > Benceno > Nitrobenceno
(b) Fenol > Benceno > Clorobenceno > Ácido benzoico
(c) Anilina > Benceno > Bromobenceno > Benzaldehído

16.9 **(a)** *o*- y *p*-Bromonitrobenceno
(b) *m*-Bromonitrobenceno
(c) *o*- y *p*-Clorofenol
(d) *o*- y *p*-Bromoanilina

16.10 Los alquilbencenos son más reactivos que el benceno, pero los acilbencenos son menos reactivos.

16.11 El tolueno es el más reactivo; el grupo trifluorometilo es el sustractor de electrones.

16.12 Se donan los electrones del nitrógeno al grupo carbonilo cercano por resonancia y están menos disponibles para el anillo.

16.13 Se favorece más el intermediario meta.

16.14 **(a)** Orto y para al $-OCH_3$
(b) Orto y para al $-NH_2$
(c) Orto y para al $-Cl$

16.15 **(a)** La reacción ocurre orto y para al grupo $-CH_3$.
(b) La reacción ocurre orto y para al grupo $-OCH_3$.

16.16 Se desprotona el fenol por KOH para dar un anión que realiza una reacción de sustitución nucleofílica en el acilo en el fluoronitrobenceno.

16.17 Sólo puede formarse un bencino intermediario a partir del *p*-bromotolueno; pueden formarse dos bencinos intermediarios diferentes a partir de *m*-bromotolueno.

16.18 **(a)** *m*-Ácido nitrobenzoico
(b) *p-ter*-Ácido butilbenzoico

16.19 Un radical bencilo es más estable que un radical alquilo primario por 52 kJ/mol y es similar en estabilidad a un radical alilo.

16.20 1. CH_3CH_2Cl, $AlCl_3$; 2. NBS; 3. KOH, etanol

16.21 1. PhCOCl; $AlCl_3$; 2. H_2/Pd

16.22 **(a)** 1. HNO_3, H_2SO_4; 2. Cl_2, $FeCl_3$
(b) 1. CH_3COCl; $AlCl_3$; 2. Cl_2, $FeCl_3$; 3. H_2/Pd
(c) 1. CH_3CH_2COCl; $AlCl_3$; 2. Cl_2, $FeCl_3$; 3. H_2/Pd; 4. HNO_3, H_2SO_4
(d) 1. CH_3Cl, $AlCl_3$; 2. Br_2, $FeBr_3$; 3. SO_3, H_2SO_4

16.23 **(a)** La acilación de Friedel-Crafts no ocurre en un anillo desactivador
(b) El rearreglo ocurre durante la alquilación de Friedel-Crafts con halogenuros primarios; la cloración ocurre orto al grupo alquilo.

Capítulo 17

17.1 **(a)** 5-Metil-2,4-hexanodiol
(b) 2-Metil-4-fenil-2-butanol
(c) 4,4-Dimetilciclohexanol
(d) *trans*-2-Bromociclopentanol
(e) 4-Bromo-3-metilfenol
(f) 2-Ciclopenten-1-ol

17.2 **(a)** H_3C CH_2OH C=C H CH_2CH_3
(b) OH
(c) OH H Cl H
(d) OH $CH_3CHCH_2CH_2CH_2OH$
(e) OH H_3C CH_3
(f) OH CH_2CH_2OH

17.3 Es más difícil la formación de enlaces por puente de hidrógeno en los alcoholes impedidos.

17.4 **(a)** $HC{\equiv}CH < (CH_3)_2CHOH < CH_3OH < (CF_3)_2CHOH$
(b) *p*-Metilfenol < Fenol < *p*-(Trifluorometil)fenol
(c) Alcohol bencílico < Fenol < Ácido *p*-hidroxibenzoico

17.5 El grupo nitro sustractor de electrones estabiliza un ion alcóxido, pero el grupo metoxilo sustractor de electrones desestabiliza el anión.

17.6 **(a)** 2-Metil-3-pentanol
(b) 2-Metil-4-fenil-2-butanol
(c) *meso*-5,6-Decanodiol

17.7 **(a)** $NaBH_4$ **(b)** $LiAlH_4$ **(c)** $LiAlH_4$

17.8 **(a)** Benzaldehído o ácido benzoico (o éster)
(b) Acetofenona **(c)** Ciclohexanona
(d) 2-Metilpropanal o ácido 2-metilpropanoico (o éster)

17.9 **(a)** 1-Metilciclopentanol
(b) 1,1-Difeniletanol
(c) 3-Metil-3-hexanol

17.10 **(a)** Acetona + CH_3MgBr o acetato de etilo + 2 CH_3MgBr
(b) Ciclohexanona + CH_3MgBr
(c) 3-Pentanona + CH_3MgBr o 2-butanona + CH_3CH_2MgBr o acetato de etilo + 2 CH_3CH_2MgBr
(d) 2-Butanona + PhMgBr o etil fenil cetona + CH_3MgBr o acetofenona + CH_3CH_2MgBr
(e) Formaldehído + PhMgBr
(f) Formaldehído + $(CH_3)_2CH_2MgBr$

17.11 Ciclohexanona + CH_3CH_2MgBr

17.12 1. *p*-TosCl, piridina; 2. NaCN

17.13 **(a)** 2-Metil-2-penteno
(b) 3-Metilciclohexeno
(c) 1-Metilciclohexeno
(d) 2,3-Dimetil-2-penteno
(e) 2-Metil-2-penteno

17.14 **(a)** 1-Feniletanol
(b) 2-Metil-1-propanol
(c) Ciclopentanol

17.15 **(a)** Ácido hexanoico, hexanal
(b) 2-Hexanona
(c) Ácido hexanoico, no reacciona

17.16 Reacción de S_N2 del F^- en silicio con desplazamiento del ion alcóxido

17.17 La protonación del 2-metilpropeno forma el catión *ter*-butilo, el cual realiza una reacción de sustitución electrofílica aromática.

17.18 Desaparición de la absorción de −OH, aparición de C=O.

17.19 **(a)** Singulete **(b)** Doblete **(c)** Triplete **(d)** Doblete **(e)** Doblete **(f)** Singulete

Capítulo 18

18.1 **(a)** Éter diisopropílico
(b) Éter ciclopentil propílico
(c) *p*-Bromoanisol o 4-bromo-1-metoxibenceno
(d) 1-Metoxiciclohexeno
(e) Éter etil isobutílico
(f) Éter alil vinílico

18.2 Se forma una mezcla de éter dietílico, éter dipropílico y éter etil propílico en una relación 1 : 1 : 2.

18.3 **(a)** $CH_3CH_2CH_2O^- + CH_3Br$
(b) $PhO^- + CH_3Br$
(c) $(CH_3)_2CHO^- + PhCH_2Br$
(d) $(CH_3)_3CCH_2O^- + CH_3CH_2Br$

18.4

CH_3 ; $Hg(O_2CCF_3)_2$; H_3C ; $^+HgOCOCF_3$; $HOCH_2CH_3$; H_3C OCH_2CH_3 ; HgO_2CCF_3 ; $NaBH_4$; H_3C OCH_2CH_3

18.5 **(a)** Cualquier método
(b) Williamson
(c) Alcoximercuración
(d) Williamson

18.6 **(a)** Bromoetano > 2-Bromopropano > Bromobenceno
(b) Bromoetano > Cloroetano > 1-Yodopropeno

18.7 **(a)** Br + CH_3OH

(b) $CH_3CH_2CH(CH_3)OH$ + $CH_3CH_2CH_2Br$

18.8 Protonación del átomo de oxígeno, seguida por una reacción E1.

18.9 Br y I^- son mejores nucleófilos que Cl^-.

18.10 *o*-(1-Metilalil)fenol

18.11 La epoxidación del *cis*-2-buteno produce *cis*-2,3-epoxibutano, mientras que la epoxidación del *trans*-2-buteno produce *trans*-2,3-epoxibutano.

18.12 **(a)** OH, Cl **(b)** Cl, CH_2OH

18.13 **(a)** 1-Metilciclohexeno + OsO_4; después $NaHSO_3$
(b) 1-Metilciclohexeno + Ácido *m*-cloroperoxibenzoico, después H_3O^+

18.14 **(a)** $CH_3CH_2C(CH_3)(\overset{*}{O}H)-CH_2OH$ (HO *OH) **(b)** $CH_3CH_2C(CH_3)(OH)-CH_2OH$ (HO* OH)

(c) $C_6H_5-CH(CH_3)-C(OH)(CH_3)CH_2CH_3$

18.16 **(a)** 2-Butanotiol
(b) 2,2,6-Trimetil-4-heptanotiol
(c) 2-Ciclopenteno-1-tiol
(d) Sulfuro de etil isopropilo
(e) *o*-Di(metiltio)benceno
(f) 3-(Etiltio)ciclohexanona

18.17 **(a)** 1. $LiAlH_4$; 2. PBr_3; 3. $(H_2N)_2C=S$; 4. H_2O, NaOH
(b) 1. HBr; 2. $(H_2N)_2C=S$; 3. H_2O, NaOH

18.18 1,2-Epoxibutano

Introducción a los compuestos carbonílicos

1. El cloruro de acetilo es más electrofílico que la acetona.

2.

$H_3C-C(=O)-CH_3$ $\xrightarrow{^-CN}$ $[H_3C(H_3C)C(O^-)CN]$ $\xrightarrow{H_3O^+}$ $H_3C(H_3C)C(OH)CN$

3 (a) Sustitución nucleofílica en el acilo
(b) Adición nucleofílica
(c) Condensación carbonílica

Capítulo 19

19.1 **(a)** 2-Metil-3-pentanona
(b) 3-Fenilpropanal
(c) 2,6-Octanodiona
(d) *trans*-2-Metilciclohexanocarbaldehído
(e) 4-Hexenal
(f) *cis*-2,5-Dimetilciclohexanona

19.2 (a) $CH_3CH(CH_3)CH_2CHO$ (b) $CH_3CH(Cl)CH_2C(=O)CH_3$

(c) $C_6H_5CH_2CHO$ (d) $(CH_3)_3C$, CHO, H, H

(e) $H_2C{=}C(CH_3)CH_2CHO$ (f) $CH_3CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH(CH_3CHCl)CHO$

19.3 **(a)** Periodinano Dess-Martin
(b) 1. O_3; 2. Zn
(c) DIBAH
(d) 1. BH_3, luego H_2O_2, NaOH;
2. Periodinano Dess-Martin

19.4 **(a)** $HgSO_4$, H_3O^+
(b) 1. CH_3COCl, $AlCl_3$; 2. Br_2, $FeBr_3$
(c) 1. Mg; 2. CH_3CHO; 3. H_3O^+; 4. CrO_3
(d) 1. BH_3; 2. H_2O_2, NaOH; 3. CrO_3

19.5 CN, OH

19.6 El grupo nitro sustractor de electrones en el *p*-nitrobenzaldehído polariza el grupo carbonilo.

19.7 $CCl_3CH(OH)_2$

19.8 Se adiciona reversiblemente agua marcada al grupo carbonilo.

19.9 El equilibrio es desfavorable para las cetonas impedidas estéricamente.

19.10 NCH_2CH_3 y $N(CH_2CH_3)_2$

19.11 Las etapas son la inversa exacta de la reacción directa, mostrada en la figura 19.6.

19.12 O + $(CH_3CH_2)_2NH$ ⟶ $N(CH_2CH_3)_2$

19.13 **(a)** H_2/Pd **(b)** N_2H_4, KOH
(c) 1. H_2/PD; 2. N_2H_4, KOH

19.14 El mecanismo es idéntico al de entre una cetona y dos equivalentes de un monoalcohol (texto de la Figura 19.10).

19.15 CH_3O_2C, CH_3, CHO + CH_3OH

19.16 **(a)** Ciclohexanona + $(Ph)_3P{=}CHCH_3$
(b) 2-Ciclohexanocarbaldehído + $(Ph)_3P{=}CH_2$
(c) Acetona + $(Ph)_3P{=}CHCH_2CH_2CH_3$
(d) Acetona + $(Ph)_3P{=}CHPh$
(e) $PhCOCH_3$ + $(Ph)_3P{=}CHPh$
(f) 2-Ciclohexenona + $(Ph)_3P{=}CH_2$

19.17

β-Caroteno

19.18 Reacción de Cannizzaro intramolecular

19.19 La adición del hidrógeno *pro-R* del NADH tiene lugar en la cara *Re* del piruvato.

19.20 Se adiciona el grupo −OH a la cara *Re* en el C2 y se adiciona el −H a la cara *Re* en el C3 para producir (2*R*,3*S*)-isocitrato.

19.21 O, CN

19.22 (a) 3-Buten-2-ona + $(CH_3CH_2CH_2)_2CuLi$
(b) 3-Metil-2-ciclohexenona + $(CH_3)_2CuLi$
(c) 4-*ter*-Butil-2-ciclohexenona + $(CH_3CH_2)_2CuLi$
(d) Cetona insaturada + $(H_2C{=}CH)_2CuLi$

19.23 Busque la apariencia de un alcohol o de una cetona saturada en el producto.

19.24 **(a)** 1715 cm^{-1} **(b)** 1685 cm^{-1} **(c)** 1750 cm^{-1} **(d)** 1705 cm^{-1} **(e)** 1715 cm^{-1} **(f)** 1705 cm^{-1}

19.25 **(a)** Picos diferentes debido a un rearreglo de McLafferty
(b) Picos diferentes debido a una ruptura α y un rearreglo de McLafferty
(c) Picos diferentes debido a un rearreglo de McLafferty

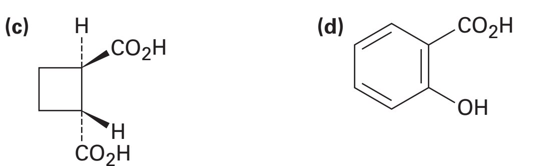
19.26 IR: 1750 cm^{-1}; EM: 140, 84

Capítulo 20

20.1 **(a)** Ácido 3-metilbutanoico
(b) Ácido 4-bromopentanoico
(c) Ácido 2-etilpentanoico
(d) Ácido *cis*-4-hexenoico
(e) 2,4-Dimetilpentanonitrilo
(f) Ácido *cis*-1,3-ciclopentanodicarboxílico

20.2 **(a)** H_3C CH_3 / $CH_3CH_2CH_2CHCHCO_2H$ **(b)** CH_3 / $CH_3CHCH_2CH_2CO_2H$

(c) **(d)**



(e) CO_2H

(f) $CH_3CH_2CH{=}CHCN$

20.3 Disolver la mezcla en éter, extraer con NaOH acuoso, separar y acidificar la capa acuosa y extraer con éter.

20.4 43%

20.5 **(a)** 82% de disociación **(b)** 73% de disociación

20.6 El ácido láctico es más fuerte debido al efecto inductivo del grupo $-OH$.

20.7 El dianión es estabilizado por la repulsión entre las cargas.

20.8 Más reactivo

20.9 **(a)** Ácido *p*-metilbenzoico < Ácido benzoico < Ácido *p*-clorobenzoico
(b) Ácido acético <Ácido benzoico < Ácido *p*-nitrobenzoico

20.10 **(a)** 1. Mg; 2. CO_2; 3. H_3O^+
(b) 1. Mg; 2. CO_2; 3. H_3O^+ o 1. NaCN; 2. H_3O^+

20.11 1. NaCN; 2. H_3O^+; 3. $LiAlH_4$

20.12 1. PBr_3; 2. NaCN; 3. H_3O^+; 4. $LiAlH_4$

20.13 **(a)** Propanonitrilo + CH_3CH_2MgBr después H_3O^+
(b) *p*-Nitrobenzonitrilo + CH_3MgBr después H_3O^+

20.14 1. NaCN; 2. CH_3CH_2MgBr después H_3O^+

20.15 Un ácido carboxílico tiene una absorción de $-OH$ muy amplia en 2500-3300 cm^{-1}.

20.16 4-Hidroxiciclohexanona: absorción de **H**$-C-O$ cerca de 4 δ en el espectro del ^1H y absorción de **C**$=O$ cerca de 210 δ en el espectro del ^{13}C. Ácido ciclopentanocarboxílico: absorción de $-CO_2$**H** cerca de 12 δ en el espectro del ^1H y absorción de $-$**C**O_2H cerca de 170 δ en el espectro del ^{13}C.

Capítulo 21

21.1 **(a)** Cloruro de 4-metilpentanoilo
(b) Ciclohexilacetamida
(c) 2-Metilpropanoato de isopropilo
(d) Anhídrido benzoico
(e) Ciclopentanocarboxilato de isopropilo
(f) 2-Metilpropanoato de ciclopentilo
(g) *N*-Metil-4-pentenamida
(h) Fosfato de (*R*)-2-hidroxipropanoilo
(i) 2,3-Dimetil-2-butenotioato de etilo

21.2

(a) $C_6H_5CO_2C_6H_5$ **(b)** $CH_3CH_2CH_2CON(CH_3)CH_2CH_3$

(c) $(CH_3)_2CHCH_2CH(CH_3)COCl$ **(d)** CH_3 / CO_2CH_3

(e) O O / $CH_3CH_2CCH_2COCH_2CH_3$ **(f)** O / C / SCH_3 / Br

(g) O O / H C O C CH_2CH_3 **(h)** H / COBr / CH_3 / H

21.3

[Mecanismo: cloruro de benzoilo + $:\ddot{O}CH_3^-$ → [intermedio tetraédrico con O⁻, Cl, OCH₃] → benzoato de metilo ($C_6H_5COOCH_3$)]

20.4 **(a)** Cloruro de acetilo > Acetato de metilo > Acetamida
(b) Acetato de hexafluoroisopropilo > Acetato de 2,2,2-tricloroetilo> Acetato de etilo

21.5 **(a)** $CH_3CO_2^-\ Na^+$ **(b)** CH_3CONH_2
(c) $CH_3CO_2CH_3 + CH_3CO_2^-\ Na^+$
(d) $CH_3CONHCH_3$

21.6

[Ciclopentil-$CH_2CO_2CH_3$ $\xrightarrow{OH^-}$ ciclopentil-$CH_2CO_2^-$ + $^-OCH_3$]

21.7 **(a)** Ácido acético + 1-butanol
(b) Ácido butanoico + metanol
(c) Ácido ciclopentanocarboxílico + alcohol isopropílico

21.8

[Estructura: lactona de seis miembros (anillo con O y C=O)]

21.9 **(a)** Cloruro de propanoilo + metanol
(b) Cloruro de acetilo + etanol
(c) Cloruro de benzoilo + etanol

21.10 Cloruro de benzoilo + ciclohexanol

21.11 Esta es una reacción de sustitución nucleofílica en el acilo típica, con morfolina como el nucleófilo y cloruro como el grupo saliente.

21.12 **(a)** Cloruro de propanoilo + metilamina
(b) Cloruro de benzoilo + dietilamina
(c) Cloruro de propanoilo + amoniaco

21.13 **(a)** Cloruro de benzoilo + $[(CH_3)_2CH]_2CuLi$ o cloruro de 2-metilpropanoilo + Ph_2CuLi
(b) Cloruro de 2-propenoilo + $(CH_3CH_2CH_2)_2CuLi$ o cloruro de butanoilo + $(H_2C{=}CH)_2CuLi$

21.14 Esta es una reacción de sustitución nucleofílica en el acilo típica, con *p*-hidroxianilina como el nucleófilo y ion acetato como el grupo saliente.

21.15 Éster monometílico del ácido benceno-1,2-dicarboxílico

21.16 La reacción de un ácido carboxílico con un ion alcóxido forma el ion carboxilato.

21.17 $LiAlH_4$ produce $HOCH_2CH_2CH_2CH_2OH$; DIBAH produce $HOCH_2CH_2CH_2CHO$

21.18 **(a)** $CH_3CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2OH + CH_3OH$
(b) $PhOH + PhCH_2OH$

21.19 **(a)** Benzoato de etilo + 2 CH_3MgBr
(b) Acetato de etilo + 2 PhMgBr
(c) Pentanoato de etilo + 2 CH_3CH_2MgBr

21.20 **(a)** H_2O, NaOH
(b) Ácido benzoico + $LiAlH_4$
(c) $LiAlH_4$

21.21 1. Mg; 2. CO_2 después H_3O^+; 3. $SOCl_2$; 4. $(CH_3)_2NH$; 5. $LiAlH_4$

21.22

[Mecanismo: H_3C–C(=O)–O–P(=O)(O⁻)–O–Adenosina + RS–H + :Base → [intermedio tetraédrico H_3C–C(O⁻)(SR)–O–P(=O)(O⁻)–O–Adenosina] → H_3C–C(=O)–S–R + ⁻O–P(=O)(O⁻)–O–Adenosina]

Acetil CoA

21.23 (a) $-\!\!\left(OCH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_2\right)_n\!\!-$

(b) $\left(OCH_2CH_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}(CH_2)_6\overset{O}{\overset{\|}{C}}\right)_n$

(c) $\left(NH(CH_2)_6NH\overset{O}{\overset{\|}{C}}(CH_2)_4\overset{O}{\overset{\|}{C}}\right)_n$

21.24 $\left(NH-C_6H_4-NH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C_6H_4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}\right)_n$

21.25 **(a)** Éster **(b)** Cloruro de ácido
(c) Ácido carboxílico
(d) Cetona alifática o ciclohexanona

21.26 **(a)** $CH_3CH_2CH_2CO_2CH_2CH_3$ y otras posibilidades
(b) $CH_3CON(CH_3)_2$
(c) $CH_3CH{=}CHCOCl$ o $H_2C{=}C(CH_3)COCl$

Capítulo 22

22.1 (a) 1-ciclopentenol (ciclopenteno con OH) (b) $H_2C{=}C(OH)SCH_3$

(c) $H_2C{=}C(OH)OCH_2CH_3$ (d) $CH_3CH{=}CHOH$

(e) $H_2C{=}C(OH)OH$

(f) $PhCH{=}C(OH)CH_3$ o $PhCH_2C(OH){=}CH_2$

22.2 **(a)** 4 **(b)** 3 **(c)** 3 **(d)** 2 **(e)** 4 **(f)** 5

22.3 1,3-ciclohexanodiona ⇌ 3-hidroxi-2-ciclohexenona ⇌ 3-hidroxi-2-ciclohexenona (equivalentes)

Equivalente; más estable

⇌ 3-hidroxi-3-ciclohexenona ⇌ 3-hidroxi-3-ciclohexenona (equivalentes)

Equivalente; menos estable

22.4 La formación catalizada por un ácido de un enol es seguida por la deuteración del enlace doble del enol y la dedeuteración del oxígeno.

22.5 1. Br_2; 2. Piridina, calor

22.6 El intermediario bromuro de α-bromo ácido experimenta una reacción de sustitución nucleofílica en el acilo con metanol para formar un α-bromo éster.

22.7 **(a)** CH_3CH_2CHO **(b)** $(CH_3)_3CCOCH_3$
(c) CH_3CO_2H **(d)** $PhCONH_2$
(e) $CH_3CH_2CH_2CN$ **(f)** $CH_3CON(CH_3)_2$

22.8 $^{-}\!:CH_2C{\equiv}N: \longleftrightarrow H_2C{=}C{=}\ddot{N}:^{-}$

22.9 Se regenera el ácido, pero la base se utiliza estequiométricamente.

22.10 **(a)** 1. $Na^+ \ ^-OEt$; 2. $PhCH_2Br$; 3. H_3O^+
(b) 1. $Na^+ \ ^-OEt$; 2. $CH_3CH_2CH_2Br$; 3. $Na^+ \ ^-OEt$; 4. CH_3Br; 5. H_3O^+
(c) 1. $Na^+ \ ^-OEt$; 2. $(CH_3)_2CHCH_2Br$; 3. H_3O^+

22.11 El éster malónico sólo tiene dos hidrógenos ácidos para reemplazarse.

22.12 1. $Na^+ \ ^-OEt$; 2. $(CH_3)_2CHCH_2Br$; 3. $Na^+ \ ^-OEt$; 4. CH_3Br; 5. H_3O^+

22.13 **(a)** $(CH_3)_2CHCH_2Br$ **(b)** $PhCH_2CH_2Br$

22.14 Ninguno puede prepararse.

22.15 1. $2Na^+ \ ^-OEt$; 2. $BrCH_2CH_2CH_2CH_2Br$; 3. H_3O^+

22.16 **(a)** Alquilar fenilacetona con CH_3I
(b) Alquilar pentanonitrilo con CH_3CH_2I
(c) Alquilar ciclohexanona con $H_2C{=}CHCH_2Br$
(d) Alquilar ciclohexanona con exceso de CH_3I
(e) Alquilar $C_6H_5COCH_2CH_3$ con CH_3I
(f) Alquilar 3-metilbutanoato de metilo con CH_3CH_2I

Capítulo 23

23.1 **(a)** OH, O; $CH_3CH_2CH_2CHCHCH$; CH_2CH_3

(b) O, HO, CH_3

(c) OH, O

23.2 La reacción inversa es la opuesta exacta de la reacción directa mostrada en la figura 23.1

23.3

(a) O

(b) CH_3, O; C=C–C; H

(c) O; $(CH_3)_2CHCH_2CH{=}CCH$; $CH(CH_3)_2$

23.4 O, CH_3, H_3C

y

O, H_3C, CH_3

23.5 **(a)** No es un producto aldólico
(b) 3-Pentanona

23.6 1. NaOH; 2. $LiAlH_4$; 3. H_2/Pd

23.7 CHO, H $\xrightarrow{NaOH}$ CHO, H, H

23.8 **(a)** $C_6H_5CHO + CH_3COCH_3$
(b), (c) No se prepara fácilmente

23.9 La posición de CH_2 entre los dos grupos carbonilos es tan ácido que se desprotona por completo para formar un ion enolato estable.

23.10 O

23.11 **(a)** CH_3, O, O; $CH_3CHCH_2CCHCOEt$; $CH(CH_3)_2$

(b) O, O; $PhCH_2CCHCOEt$; Ph

(c) O, O; $C_6H_{11}CH_2CCHCOEt$; C_6H_{11}

23.12 La reacción de ruptura es la inversa exacta de la reacción directa.

23.13 O, O, O; C–$COCH_3$

23.14 O, H_3C, CO_2Et

23.15 H_3C, O, CO_2Et + O, CO_2Et, CH_3

23.16 **(a)** O= (ciclohexanona) —$CH(COCH_3)_2$

(b) $(CH_3CO)_2CHCH_2CH_2CN$

(c) $(CH_3CO)_2CHCH(CH_3)CH_2COEt$ (C=O)

23.17

(a) $(EtO_2C)_2CHCH_2CH_2CCH_3$ (C=O)

(b) Ciclopentanona con $CH_2CH_2CCH_3$ (C=O) y CO_2Et

23.18 $CH_3CH_2COCH{=}CH_2 + CH_3CH_2NO_2$

23.19 **(a)** Ciclopentanona —$CH_2CH_2CO_2Et$ **(b)** Ciclopentanona —CH_2CH_2CHO

(c) Ciclopentanona con cadena (O)

23.20 **(a)** Ciclopentanona enamina + propenonitrilo
(b) Ciclohexanona enamina + propenoato de metilo

23.21 (estructura bicíclica con O, O)

23.22 2,5,5-Trimetil-1,3-ciclohexanodiona + 1-Penten-3-ona

Capítulo 24

24.1 **(a)** *N*-Metiletilamina
(b) Triciclohexilamina
(c) *N*-Etil-*N*-propilciclohexilamina
(d) *N*-Metilpirrolidina
(e) Diisopropilamina
(f) 1,3-Butanodiamina

24.2 **(a)** $[(CH_3)_2CH]_3N$ **(b)** $(H_2C{=}CHCH_2)_3N$

(c) Benceno—$NHCH_3$ **(d)** Ciclopentano—$N(CH_3)CH_2CH_3$

(e) Ciclohexano—$NHCH(CH_3)_2$ **(f)** Pirrol N—CH_2CH_3

24.3 **(a)** CH_3O— (indol, N—H) **(b)** H_3C— (pirrol, N—CH_3)

(c) Piridina (N) —$N(CH_3)_2$ **(d)** Pirimidina (N, N) —NH_2

24.4 **(a)** $CH_3CH_2NH_2$ **(b)** NaOH **(c)** CH_3NHCH_3

24.5 La propilamina es más fuerte; pK_b de la benzilamina = 4.67; pK_b de la propilamina = 3.29

24.6 **(a)** *p*-Nitroanilina < *p*-Aminobenzaldehído < *p*-Bromoanilina
(b) *p*-Aminoacetofenona < *p*-Cloroanilina < *p*-Metilanilina
(c) *p*-(Trifluorometil)anilina < *p*-(Fluorometil) anilina < *p*-Metilanilina

24.7 La pirimidina es esencialmente 100% neutra (desprotonada).

24.8 **(a)** Propanonitrilo o propanamida
(b) *N*-Propilpropanamida
(c) Benzonitrilo o benzamida
(d) *N*-Fenilacetamida

24.9 La reacción tiene lugar por medio de dos reacciones de sustitución nucleofílica en el acilo.

24.10 HO, HO (benceno) —CH_2CH_2Br $\xrightarrow{NH_3}$

o

HO, HO (benceno) —CH_2Br $\xrightarrow[\text{2. LiAlH}_4]{\text{1. NaCN}}$

24.11 **(a)** Etilamina + acetona o isopropilamina + acetaldehído
(b) Anilina + acetaldehído
(c) Ciclopentilamina + formaldehído o metilamina + ciclopentanona

24.12 H_3C–(benceno)–CHO + $(CH_3)_2NH$ $\xrightarrow{NaBH_4}$

24.13 **(a)** 4,4-Dimetilpentanamida o 4,4-Dimetilpentanoil azida
(b) *p*-Metilbenzamida o *p*-metilbenzoil azida

24.14 **(a)** 3-Octeno y 4-Octeno
(b) Ciclohexeno **(c)** 3-Hepteno
(d) Etileno y ciclohexeno

24.15 $H_2C{=}CHCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$

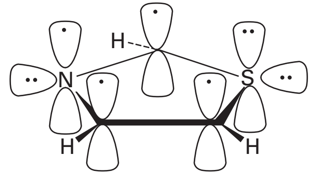
24.16 1. HNO_3, H_2SO_4; 2. H_2/PtO_2; 3. $(CH_3CO)_2O$; 4. $HOSO_2Cl$; 5. aminotiazol; 6. H_2O, NaOH

24.17 **(a)** 1. HNO_3, H_2SO_4; 2. H_2/PtO_2; 3. 2 CH_3Br
(b) 1. HNO_3, H_2SO_4; 2. H_2/PtO_2; 3. $(CH_3CO)_2O$; 4. Cl_2; 5. H_2O, NaOH
(c) 1. HNO_3, H_2SO_4; 2. Cl_2, $FeCl_3$; 3. $SnCl_2$
(d) 1. HNO_3, H_2SO_4; 2. H_2/PtO_2; 3. $(CH_3CO)_2O$; 4. 2 CH_3Cl, $AlCl_3$; 5. H_2O, NaOH

24.18 (a) 1. CH_3Cl, $AlCl_3$; 2. HNO_3, H_2SO_4; 3. $SnCl_2$; 4. $NaNO_2$, H_2SO_4; 5. CuBr; 6. $KMnO_4$, H_2O
(b) 1. HNO_3, H_2SO_4; 2. Br_2, $FeBr_3$; 3. $SnCl_2$, H_3O^+; 4. $NaNO_2$, H_2SO_4; 5. CuCN; 6. H_3O^+
(c) 1. HNO_3, H_2SO_4; 2. Cl_2, $FeCl_3$; 3. $SnCl_2$; 4. $NaNO_2$, H_2SO_4; 5. CuBr
(d) 1. CH_3Cl, $AlCl_3$; 2. HNO_3, H_2SO_4; 3. $SnCl_2$; 4. $NaNO_2$, H_2SO_4; 5. CuCN; 6. H_3O^+
(e) 1. HNO_3, H_2SO_4; 2. H_2/PtO_2; 3. $(CH_3CO)_2O$; 4. 2 Br_2; 5. H_2O, NaOH; 6. $NaNO_2$, H_2SO_4; 7. CuBr

24.19 1. HNO_3, H_2SO_4; 2. $SnCl_2$; 3a. 2 equivalentes de CH_3I; 3b. $NaNO_2$, H_2SO_4; 4. Producto de 3a + producto de 3b

24.20



24.21 4.1% protonado

24.22

Ataque en C2:

N, E^+ →

[+ E, N, H ⟷ + E, N, H ⟷ E, N+, H]

Desfavorable

Ataque en C3:

N, E^+ →

[E, H, N, + ⟷ E, H, +, N ⟷ +, E, H, N]

Ataque en C4:

N, E^+ →

[E H, +, N ⟷ E H, N+ ⟷ E H, +, N]

Desfavorable

24.23 El nitrógeno en la cadena lateral es más básico que el nitrógeno en el anillo.

24.24 Se desfavorece la reacción en el C2 debido a que se pierde la aromaticidad del anillo del benceno.

E^+ → (E, H) ⟷ (E, H) ⟷ (E, H)

24.25 $(CH_3)_3CCOCH_3 \rightarrow (CH_3)_3CCH(NH_2)CH_3$

Capítulo 25

25.1 **(a)** Aldotetrosa **(b)** Cetopentosa
(c) Cetohexosa **(d)** Aldopentosa

25.2 **(a)** 5 **(b)** *R* **(c)** *S*

25.3 A, B y C son lo mismo.

25.4

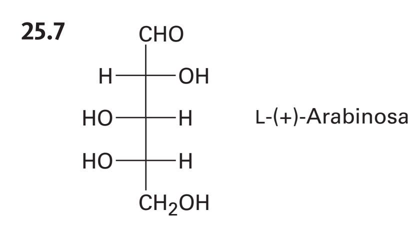
H
HOCH2—C—CH3 *R*
Cl

25.5

CHO
H—C—OH *R*
H—C—OH *R*
CH2OH

25.6 **(a)** L-Eritrosa; 2*S*,3*S* **(b)** D-Xilosa; 2*R*,3*S*,4*R*
(c) D-Xilulosa; 3*S*,4*R*

25.7



25.8 **(a)** CHO; HO—H; H—OH; HO—H; CH2OH **(b)** CHO; HO—H; H—OH; H—OH; HO—H; CH2OH **(c)** CHO; HO—H; H—OH; HO—H; HO—H; CH2OH

25.9 16 D y 16 L aldoheptosas

25.10

CHO
H—OH
H—OH
H—OH
CH2OH
D-Ribosa

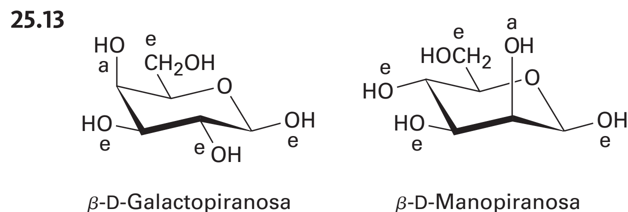
25.11 HOCH2, O, H, OH, OH OH

25.12

α-D-Fructopiranosa

α-D-Fructofuranosa

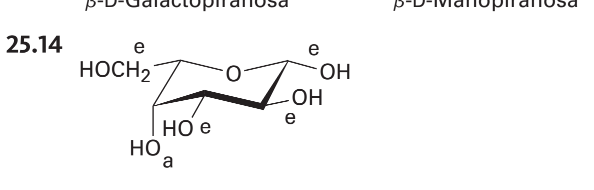
25.13



β-D-Galactopiranosa

β-D-Manopiranosa

25.14



25.15 α-D-Alopiranosa

25.16 CH_3OCH_2, OCH_3, OCH_3 OCH_3; $AcOCH_2$, OAc, OAc OAc

25.17 El D-galactitol tiene un plano de simetría y es un compuesto meso, mientras que el D-glucitol es quiral.

25.18 El extremo $-CHO$ de la L-gulosa corresponde al extremo $-CH_2OH$ de la D-glucosa después de la reducción.

25.19 El ácido D-alárico tiene un plano de simetría y es un compuesto meso, mientras que el ácido D-glucárico es quiral

25.20 La D-alosa y la D-galactosa producen ácidos aldáricos meso; las otras seis D-hexosas producen ácidos aldáricos ópticamente activos

25.21 D-Alosa + D-altrosa

25.22 L-Xilosa

25.23 D-Xilosa y D-Lixosa

25.24

CO_2^-, C=O, H_2C—H :Base; H, C=Ö:, CH_3CONH—H, HO—H, H—OH, H—OH, CH_2OH ⇌ CO_2^-, C=O, CH_2, H—OH, CH_3CONH—H, HO—H, H—OH, H—OH, CH_2OH

25.25 **(a)** Se reduce el anillo de hemiacetal.
(b) Se oxida el anillo de hemiacetal
(c) Se acetilan todos los grupos hidroxilo.

Capítulo 26

26.1 Aromáticos: Fen, Tir, Trp, His; contienen azufre: Cis, Met; alcoholes: Ser, Tre; cadenas laterales de hidrocarburo: Ala, Ile, Leu, Val, Fen

26.2 El átomo de azufre en el grupo $-CH_2SH$ de la cisteína hace a la cadena lateral mayor en prioridad que el grupo $-CO_2H$.

26.3

CO_2^-; $H_3\overset{+}{N}$—(S)—H; H—(R)—OH; CH_3 — L-Treonina

CO_2^-; $H_3\overset{+}{N}$—(S)—H; HO—(S)—H; CH_3 y CO_2^-; H—(R)—$\overset{+}{N}H_3$; H—(R)—OH; CH_3 — Diastereómeros de L-treonina

26.4 Positiva neta a pH = 5.3; negativa neta a pH = 7.3

26.5 **(a)** Comenzando con ácido 3-fenilpropanoico: 1. Br_2; PBr_3; 2. NH_3
(b) Comenzando con ácido 3-metilbutanoico: 1. Br_2; PBr_3; 2. NH_3

26.6 **(a)** $(CH_3)_2CHCH_2Br$ **(b)** (imidazol)—CH_2Br (N, N—H) **(c)** (indol, N—H)—CH_2Br **(d)** $CH_3SCH_2CH_2Br$

26.7 H, CO_2H, C=C, $(CH_3)_2CH$, $NHCOCH_3$ —(1. H_2, $[Rh(DiPAMP)(COD)]^+ BF_4^-$; 2. NaOH, H_2O)→ CO_2^-, $H_3\overset{+}{N}$, H

26.8 Val-Tir-Gli (VYG), Tir-Gli-Val (YGV), Gli-Val-Tir (GVY), Val-Gli-Tir (VGY), Tir-Val-Gli (YVG), Gli-Tir-Val (GYV)

26.9 $H_3\overset{+}{N}CHC(=O)—N—CHC(=O)—NHCHC(=O)—NHCH_2CO^-(=O)$; $CH_3SCH_2CH_2$; $CH(CH_3)_2$

26.10 $HOC(=O)CH_2—SCH_2CHC(=O)O^-$; $^+NH_3$

26.11 (O, O)=N—($^-$O, O) + $(CH_3)_2CHCHO$ + CO_2

26.12 Tripsina: Asp-Arg + Val-Tir-Ile-His-Pro-Fen
Quimotripsina: Asp-Arg-Val-Tir + Ile-His-Pro-Fen

26.13 Metionina

26.14 C_6H_5, O, N—C, S=C, C---CH_2CO_2H, N, H, H

26.15 **(a)** Arg-Pro-Leu-Gli-Ile-Val
(b) Val-Met-Trp-Asp-Val-Leu (VMWNVL)

26.16 Esta es una reacción de sustitución nucleofílica en el acilo típica, con la amina del aminoácido como el nucleófilo y el carbonato de *ter*-butilo como el grupo saliente. El carbonato de *ter*-butilo pierde CO_2 y da *ter*-butóxido, el cual se protona.

26.17 **(1)** Proteger el grupo amino de la leucina.
(2) Proteger el grupo ácido carboxílico de la alanina.
(3) Acoplar los aminoácidos protegidos con DCC.
(4) Eliminar el grupo protector de la leucina.
(5) Eliminar el grupo protector de la alanina.

26.18 **(a)** Liasa **(b)** Hidrolasa
(c) Oxidorreductasa

Capítulo 27

27.1 $CH_3(CH_2)_{18}CO_2CH_2(CH_2)_{30}CH_3$

27.2 El tripalmitato de glicerilo tiene un punto de fusión más alto.

27.3 $[CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7CO_2^-]_2\ Mg^{2+}$

27.4 Monopalmitato de gliceril dioleato → glicerol + 2 oleato de sodio + palmitato de sodio

27.5

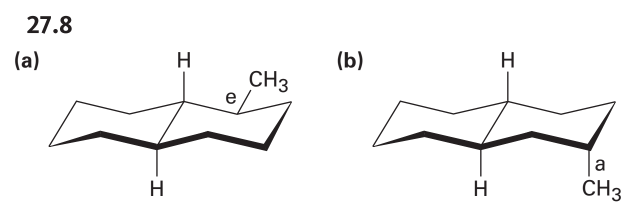
27.6 El hidrógeno *pro-S* es cis al grupo $-CH_3$; el hidrógeno *pro-R* es trans.

27.7

(a)

(b)

27.8



27.9

27.10 Se eliminan los tres grupos metilo, se reduce el enlace doble de la cadena lateral y se migra el enlace doble en el anillo B.

Capítulo 28

28.3 (5′) ACGGATTAGCC (3′)

28.4

28.5 (3′) CUAAUGGCAU (5′)

28.6 (5′) ACTCTGCGAA (3′)

28.7 **(a)** GCU, GCC, GCA, GCG
(b) UUU, UUC
(c) UUA, UUG, CUU, CUC, CUA, CUG
(d) UAU, UAC

28.8 **(a)** AGC, GGC, UGC, CGC
(b) AAA, GAA
(c) UAA, CAA, GAA, GAG, UAG, CAG
(d) AUA, GUA

28.9 Leu-Met-Ala-Trp-Pro-Paro

28.10 (5′) TTA-GGG-CCA-AGC-CAT-AAG (3′)

28.11 La ruptura es una reacción S_N1 que ocurre por la protonación del átomo de oxígeno seguida por la pérdida del carbocatión estable triarilmetilo.

28.12 Reacción E2

Capítulo 29

29.1 $HOCH_2CH(OH)CH_2OH + ATP \rightarrow HOCH_2CH(OH)CH_2OPO_3^{2-} + ADP$

29.2 Caprilil CoA → Hexanoil CoA → Butiril CoA → 2 Acetil CoA

29.3 **(a)** 8 acetil CoA; 7 vueltas
(b) 10 acetil CoA; 9 vueltas

29.4 La deshidratación es una reacción E1cB

29.5 En C2, C4, C6, C8, y así sucesivamente

29.6 La cara *Si*

29.7 Etapas 7 y 10

29.8 Etapas 1, 3: transferencia de fosfato; etapas 2, 5, 8: isomerizaciones; etapa 4: retro reacción aldólica; etapa 5: oxidación y sustitución nucleofílica en el acilo; etapas 7, 10: transferencia de fosfato; etapa 9: Deshidratación E1cB

29.9 C1 y C6 de la glucosa se vuelven grupos $-CH_3$; C3 y C4 se vuelven CO_2.

29.10 Citrato e isocitrato

29.11 La eliminación E1cB del agua, seguida por una adición conjugada

29.12 *pro-R*; geometría anti

29.13 La reacción ocurre por dos sustituciones nucleofílicas en el acilo secuenciales, la primera por un residuo de cisteína en la enzima, con fosfato como grupo saliente y la segunda por la donación de hidruro del NADH con el residuo de cisteína como grupo saliente.

29.14 La formación inicial de imina entre el PMP y el α-cetoglutarato seguida por el rearreglo del enlace doble a una imina isomérica y una hidrólisis.

29.15 $(CH_3)_2CHCH_2COCO_2^-$

29.16 Asparagina

Capítulo 30

30.1 Etileno: en el estado basal ψ_1 es el HOMO y ψ_2^* es el LUMO; en el estado excitado ψ_2^* es el HOMO y no hay LUMO.
1,3-Butadieno: en el estado basal ψ_2 es el HOMO y ψ_3^* es el LUMO; en el estado excitado ψ_3^* es el HOMO y ψ_4^* es el LUMO.

30.2 Disrotatorio: *cis*-5,6-Dimetil-1,3-ciclohexadieno; conrotatorio: *trans*-5,6-Dimetil-1,3-ciclohexadieno. El cierre ocurre en el disrotatorio.

30.3 Se forma el más estable de los dos productos permitidos.

30.4 *trans*-5,6-Dimetil-1,3-ciclohexadieno; *cis*-5,6-Dimetil-1,3-ciclohexadieno

30.5 *cis*-3,6-Dimetilciclohexeno; *trans*-3,6-Dimetilciclohexeno

30.6 Una cicloadición suprafacial [6 + 4]

30.7 Un rearreglo sigmatrópico antarafacial [1,7]

30.8 Ocurre una serie de desplazamientos de hidrógeno [1,5]

30.9 El rearreglo de Claisen es seguido por un rearreglo de Cope.

30.10 **(a)** Conrotatoria **(b)** Disrotatoria **(c)** Suprafacial **(d)** Antarafacial **(e)** Suprafacial

Capítulo 31

31.1 $H_2C{=}CHCO_2CH_3 < H_2C{=}CHCl < H_2C{=}CHCH_3 < H_2C{=}CH\text{-}C_6H_5$

31.2 $H_2C{=}CHCH_3 < H_2C{=}CHC_6H_5 < H_2C{=}CHC{\equiv}N$

31.3 El intermediario es un carbanión bencílico estabilizado por resonancia, Ph—C̈HR.

31.4 El polímero no tiene centros de quiralidad.

31.5 Los polímeros son racémicos y no tienen rotación óptica.

31.6

31.7

Cadena de polibutadieno

Cadena de poliestireno

Ph Ph

31.8

$-\!\!\left(\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C_6H_4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OCH_2CH_2O\right)_n\!\!-$

31.9

R′—Ö: H + N=C=O (R) ⟶ R′—O⁺(H)—C(—O:⁻)=N—R, H⁺ ⟶ R′O—C(=O)—RNH

31.10 Vestenamer: Polimerización ADMET de 1,9-Decadieno o ROMP de cicloocteno; Norsorex: ROMP de norborneno.

Norborneno

31.11

Atáctico

31.12

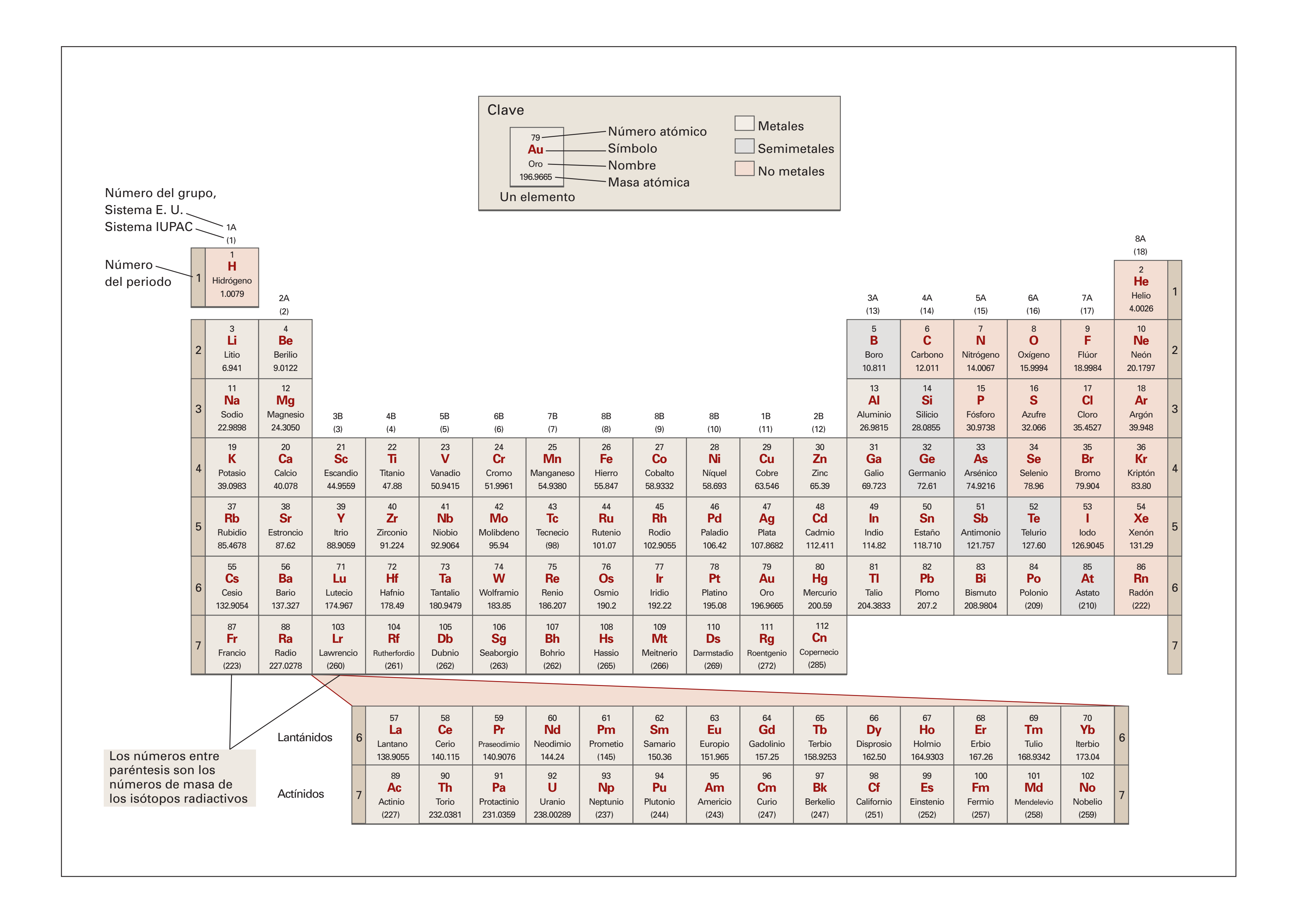
:ÖH, $H_2C{=}O$ ⇌ OH, CH_2OH $\xrightarrow{H^+}$

OH, $CH_2-\overset{+}{O}H_2$, :ÖH ⟶ OH OH

Índice

Las referencias en **negritas** se refieren a páginas donde se definen los términos.

Tabla periódica de los elementos



Clave

79 Au Oro 196.9665 — Número atómico, Símbolo, Nombre, Masa atómica

Un elemento

Metales · Semimetales · No metales

Número del grupo, Sistema E. U., Sistema IUPAC

Número del periodo

Periodo	1A (1)	2A (2)	3B (3)	4B (4)	5B (5)	6B (6)	7B (7)	8B (8)	8B (9)	8B (10)	1B (11)	2B (12)	3A (13)	4A (14)	5A (15)	6A (16)	7A (17)	8A (18)	Periodo
1	1 H Hidrógeno 1.0079																	2 He Helio 4.0026	1
2	3 Li Litio 6.941	4 Be Berilio 9.0122											5 B Boro 10.811	6 C Carbono 12.011	7 N Nitrógeno 14.0067	8 O Oxígeno 15.9994	9 F Flúor 18.9984	10 Ne Neón 20.1797	2
3	11 Na Sodio 22.9898	12 Mg Magnesio 24.3050											13 Al Aluminio 26.9815	14 Si Silicio 28.0855	15 P Fósforo 30.9738	16 S Azufre 32.066	17 Cl Cloro 35.4527	18 Ar Argón 39.948	3
4	19 K Potasio 39.0983	20 Ca Calcio 40.078	21 Sc Escandio 44.9559	22 Ti Titanio 47.88	23 V Vanadio 50.9415	24 Cr Cromo 51.9961	25 Mn Manganeso 54.9380	26 Fe Hierro 55.847	27 Co Cobalto 58.9332	28 Ni Níquel 58.693	29 Cu Cobre 63.546	30 Zn Zinc 65.39	31 Ga Galio 69.723	32 Ge Germanio 72.61	33 As Arsénico 74.9216	34 Se Selenio 78.96	35 Br Bromo 79.904	36 Kr Kriptón 83.80	4
5	37 Rb Rubidio 85.4678	38 Sr Estroncio 87.62	39 Y Itrio 88.9059	40 Zr Zirconio 91.224	41 Nb Niobio 92.9064	42 Mo Molibdeno 95.94	43 Tc Tecnecio (98)	44 Ru Rutenio 101.07	45 Rh Rodio 102.9055	46 Pd Paladio 106.42	47 Ag Plata 107.8682	48 Cd Cadmio 112.411	49 In Indio 114.82	50 Sn Estaño 118.710	51 Sb Antimonio 121.757	52 Te Telurio 127.60	53 I Iodo 126.9045	54 Xe Xenón 131.29	5
6	55 Cs Cesio 132.9054	56 Ba Bario 137.327	71 Lu Lutecio 174.967	72 Hf Hafnio 178.49	73 Ta Tantalio 180.9479	74 W Wolframio 183.85	75 Re Renio 186.207	76 Os Osmio 190.2	77 Ir Iridio 192.22	78 Pt Platino 195.08	79 Au Oro 196.9665	80 Hg Mercurio 200.59	81 Tl Talio 204.3833	82 Pb Plomo 207.2	83 Bi Bismuto 208.9804	84 Po Polonio (209)	85 At Astato (210)	86 Rn Radón (222)	6
7	87 Fr Francio (223)	88 Ra Radio 227.0278	103 Lr Lawrencio (260)	104 Rf Rutherfordio (261)	105 Db Dubnio (262)	106 Sg Seaborgio (263)	107 Bh Bohrio (262)	108 Hs Hassio (265)	109 Mt Meitnerio (266)	110 Ds Darmstadio (269)	111 Rg Roentgenio (272)	112 Cn Copernecio (285)							7

	Periodo															Periodo
Lantánidos	6	57 La Lantano 138.9055	58 Ce Cerio 140.115	59 Pr Praseodimio 140.9076	60 Nd Neodimio 144.24	61 Pm Prometio (145)	62 Sm Samario 150.36	63 Eu Europio 151.965	64 Gd Gadolinio 157.25	65 Tb Terbio 158.9253	66 Dy Disprosio 162.50	67 Ho Holmio 164.9303	68 Er Erbio 167.26	69 Tm Tulio 168.9342	70 Yb Iterbio 173.04	6
Actínidos	7	89 Ac Actinio (227)	90 Th Torio 232.0381	91 Pa Protactinio 231.0359	92 U Uranio 238.00289	93 Np Neptunio (237)	94 Pu Plutonio (244)	95 Am Americio (243)	96 Cm Curio (247)	97 Bk Berkelio (247)	98 Cf Californio (251)	99 Es Einstenio (252)	100 Fm Fermio (257)	101 Md Mendelevio (258)	102 No Nobelio (259)	7

Los números entre paréntesis son los números de masa de los isótopos radiactivos

Estructuras de algunos grupos funcionales comunes

Nombre	Estructura*	Terminación del nombre	Ejemplo
Alqueno (enlace doble)	C=C	*-eno*	$H_2C{=}CH_2$ Eteno
Alquino (enlace triple)	—C≡C—	*-ino*	HC≡CH Etino
Areno (anillo aromático)		Ninguna	Benceno
Halogenuro	C—X (X = F, Cl, Br, I)	Ninguna	CH_3Cl Clorometano
Alcohol	C—OH	*-ol*	CH_3OH Metanol
Éter	C—O—C	*éter*	CH_3OCH_3 Éter dimetílico
Monofosfato	C—O—P(=O)(O⁻)—O⁻	*fosfato*	$CH_3OPO_3^{2-}$ Fosfato de metilo
Difosfato	C—O—P(=O)(O⁻)—O—P(=O)(O⁻)—O⁻	*difosfato*	$CH_3OP_2O_6^{3-}$ Difosfato de metilo
Amina	C—N:	*-amina*	CH_3NH_2 Metilamina
Imina (base Schiff)	C—C(=N:)—C	Ninguna	$CH_3C(=NH)CH_3$ Imina de acetona
Nitrilo	—C≡N	*-nitrilo*	$CH_3C{\equiv}N$ Etanonitrilo
Tiol	C—SH	*-tiol*	CH_3SH Metanotiol

* Se asume que los enlaces cuyas conexiones no se especifican están unidos a átomos de carbono o de hidrógeno en el resto de la molécula.

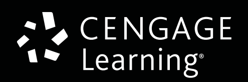
Nombre	Estructura*	Terminación del nombre	Ejemplo
Sulfuro	$C-S-C$	*sulfuro*	CH_3SCH_3 Sulfuro de dimetilo
Disulfuro	$C-S-S-C$	*disulfuro*	CH_3SSCH_3 Disulfuro de dimetilo
Sulfóxido	$C-\overset{O^-}{\overset{\vert}{S^+}}-C$	*sulfóxido*	$CH_3\overset{O^-}{\overset{\vert}{S^+}}CH_3$ Sulfóxido de dimetilo
Aldehído	$-\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}-H$	*-al*	$CH_3\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}H$ Etanal
Cetona	$C-\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}-C$	*-ona*	$CH_3\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}CH_3$ Propanona
Ácido carboxílico	$C-\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}-OH$	*-ácido -oico*	$CH_3\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}OH$ Ácido etanoico
Éster	$C-\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}-O-C$	*-oato*	$CH_3\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}OCH_3$ Etanoato de metilo
Tioéster	$C-\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}-S-C$	*-tioato*	$CH_3\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}SCH_3$ Etanotioato de metilo
Amida	$C-\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}-\ddot{N}$	*-amida*	$CH_3\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}NH_2$ Etanamida
Cloruro de ácido carboxílico	$C-\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}-Cl$	*-cloruro -oilo*	$CH_3\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}Cl$ Cloruro de etanoilo
Anhídrido de ácido carboxílico	$C-\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}-O-\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}-C$	*-anhídrido -oico*	$CH_3\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}O\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}CH_3$ Anhídrido etanoico

* Se asume que los enlaces cuyas conexiones no se especifican están unidos a átomos de carbono o de hidrógeno en el resto de la molécula.

La nueva edición del texto más confiable y de mayor venta para química orgánica está actualizada con los últimos avances, ampliada con más problemas de fin de capítulo, reorganizada para cubrir estereoquímica antes y mejorada con **OWL**, el sistema de aprendizaje de la química y tareas en línea líder, *Química orgánica* de John McMurry continúa estableciendo el estándar para el curso. La octava edición también conserva las cualidades McMurry, una característica distintiva: amplio, formal y claro. McMurry ha desarrollado una reputación en la elaboración de textos precisos y accesibles que hablan a las necesidades de profesores y estudiantes. Más de un millón de estudiantes en todo el mundo de una amplia gama de universidades han llegado a dominar la química orgánica a través de su estilo registrado, mientras que los instructores en cientos de colegios y universidades han elogiado su planteamiento una y otra vez.

Características

- Mejora de la organización de los problemas de fin de capítulo. Al final del capítulo los problemas están agrupados por tipo para ayudar a los profesores en la asignación de los problemas y a los estudiantes en la solución de ellos.
- Cobertura anticipada de estereoquímica. Estereoquímica ahora aparece antes en el libro (capítulo 5) para llegar a este importante tema anticipadamente en el curso. Además, las reglas de secuencia Cahn-Ingold-Prelog se introducen ahora en la sección 5.5.
- Cobertura de temas fundamentales revisada. La revisión de las energías de activación en las reacciones de varios pasos y la actualización de todas las energías de disociación del enlace en el capítulo 6 ayuda a los estudiantes a entender mejor este tema fundamental.
- Preguntas de fin de capítulo revisadas en OWL. La integración del sistema de aprendizaje en línea OWL, ahora incluye más preguntas parametrizadas al final de cada capítulo para animar a los estudiantes a practicar con varias preguntas del mismo tipo con diferentes productos químicos; la redacción y los números aseguran su dominio de los conceptos químicos subyacentes. OWL también incluye un sistema interactivo de la versión electrónica del libro de texto, mejorada con las eficaces herramientas de aprendizaje multimedia y disponible 24 horas al día, 7 días a la semana.
- Recuadros "Una mirada más profunda" revisados. En estos recuadros de final de capítulo se presentan interesantes aplicaciones de la química orgánica relevantes para el capítulo en particular.
- Figuras actualizadas. Para coordinar mejor las leyendas con el arte, los números de paso se han añadido a las leyendas de todas las figuras de mecanismo. Además, todas las referencias de las figuras son más claras a través de la forma adecuada para las ilustraciones en color.



http://latinoamerica.cengage.com